

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391665** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.09.27

(51) Int. Cl. *G01N 21/65* (2006.01)  
*A61B 5/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.12.03

(54) **СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАМАНОВСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ**

(31) 63/121,800

(72) Изобретатель:

(32) 2020.12.04

**Арора Маниш, Кертин Пол, Остин  
Кристин (US)**

(33) US

(86) PCT/US2021/061885

(74) Представитель:

(87) WO 2022/120225 2022.06.09

**Медведев В.Н. (RU)**

(71) Заявитель:

**ИКАН СКУЛ ОФ МЕДСИН ЭТ  
МАУНТ СИНАЙ (US)**

(57) В данном изобретении представлены способы и системы для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения. Указанный способ может включать в себя воздействие лазером на полученный от указанного субъекта биологический образец, получение множества рамановских спектров от подвергнутого указанному воздействию биологического образца, обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров и прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения на основании, по меньшей мере частично, указанной пространственной карты указанного множества рамановских спектров. Указанный анализ может включать в себя определение временной динамики основополагающих биологических процессов.



**A1**

**202391665**

**202391665**

**A1**

## **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

2420-578628EA/025

### **СИСТЕМЫ И СПОСОБЫ ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОГО РАМАНОВСКОГО ПРОФИЛИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НАРУШЕНИЙ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА**

Данная заявка испрашивает приоритет относительно предварительной заявки на патент США № 63/121800, поданной 4 декабря 2020 года, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

#### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Динамические биологические реакции могут свидетельствовать о лежащих в основе биологических процессах, имеющих структурное и функциональное значение для человека. Например, аберрантная или аномальная динамическая биологическая реакция может быть связана со многими биологическими патологическими состояниями, такими как болезни и нарушения. Примеры таких биологических патологических состояний могут включать в себя неврологические патологические состояния (например, расстройство аутистического спектра, шизофрению или синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ, англ. «ADHD»)), нейродегенеративные патологические состояния (например, боковой амиотрофический склероз (БАС, англ. «ALS»), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона) и онкологические заболевания (например, детские онкологические заболевания).

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Учитывая указанный выше уровень техники, существует потребность в точных способах и системах для диагностики биологических патологических состояний, и особенно для неинвазивной диагностики. Такая диагностика может основываться на точном профилировании биомаркеров, обнаруживаемых с помощью неинвазивных способов диагностики биологических патологических состояний. В данном изобретении представлены усовершенствованные системы и способы для точной диагностики биологических патологических состояний на основе анализа данных динамической биологической реакции из неинвазивно полученных биологических образцов от субъектов. Такие усовершенствованные системы и способы для точной диагностики биологических патологических состояний могут быть основаны на сочетании рамановского профилирования биологических образцов и анализа данных искусственным интеллектом. Данное изобретение удовлетворяет указанные потребности, например, путем предоставления биомаркера биологического образца для диагностики биологических патологических состояний. Указанный биологический образец включает в себя биологический образец от человека, ассоциированный с постепенным ростом. Таким биологическим образцом может быть стержень волоса, зуб или ноготь. Неинвазивный биомаркер согласно данному изобретению можно применять для диагностики у детей младшего возраста, даже у младенцев младше одного года.

В аспекте данного изобретения представлен способ для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения у субъекта, включающий в себя: (a) воздействие на биологический образец, полученный от указанного субъекта, источником света, при этом указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса или образец ногтя; (b) получение множества рамановских спектров от указанного биологического образца, подвергнутого указанному воздействию; (c) обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров; и (d) прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения на основании, по меньшей мере частично, указанной пространственной карты указанного множества рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный источник света представляет собой лазер.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ определяет временную динамику основополагающих биологических процессов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ включает в себя уменьшение размерности указанного множества рамановских спектров (например, путем анализа независимых компонент) до указанной обработки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный оптический сигнал генерируется источником света (например, лазером). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный биологический образец включает в себя образец зуба. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя выявление или мониторинг изменений во временном профиле стресса, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биохимический ответ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение включает в себя перемещение

указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС, англ. «ASD»), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК, англ. «IBD»), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта варьирует в диапазоне между около 12 и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере часть указанного временного рамановского профиля соответствует пренатальному периоду развития указанного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения включает в себя обработку указанной пространственной карты с использованием обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обработка включает в себя выделение признаков из указанной пространственной карты (например, посредством количественного анализа повторений) и анализ указанных признаков с помощью указанной обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обработка включает в себя вычислительный анализ временной динамики, полученной на основе пространственной карты, например, путем применения методик уменьшения размерности, включительно с анализом независимых компонент (АНК, англ. «ICA») и (или) анализом главных компонент (АГК, англ. «PCA»), с последующим применением количественного анализа повторений (КАП, англ. «RQA») для выделения расчетных признаков, описывающих измерения, полученные из АНК/АГК. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления (например, реализации алгоритма машинного обучения с градиентным усилением, такого как деревья принятия решений с градиентным

усилением) и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из частоты повторений, детерминизма, средней длины диагонали, максимальной длины диагонали, дивергенции, энтропии Шеннона по длине диагонали, тенденции повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона по длине вертикальной линии, среднего времени повторения, энтропии Шеннона по времени повторения, числа наиболее вероятных повторений и (или) любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из частоты повторений, детерминизма, средней длины диагонали, максимальной длины диагонали, дивергенции, энтропии Шеннона по длине диагонали, тенденции повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона по длине вертикальной линии, среднего времени повторения, энтропии Шеннона по времени повторения, числа наиболее вероятных повторений и (или) любой их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет чувствительность, составляющую по меньшей мере около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты (например, такой, которая представлена в разделе «Примеры» ниже).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет чувствительность, составляющую вплоть до около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет специфичность, составляющую по меньшей мере около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет

специфичность, составляющую вплоть до около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет положительную прогностическую значимость, составляющую по меньшей мере около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет положительную прогностическую значимость, составляющую вплоть до около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет отрицательную прогностическую значимость, составляющую по меньшей мере около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая имеет отрицательную прогностическую значимость, составляющую вплоть до около 70%, 75%, 80%, 85% или 90%, в прогнозировании диагностического статуса в отношении указанных заболевания или нарушения среди подходящей популяции когорты.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с помощью модели, которая прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с показателем площади под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющим по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,82, по меньшей мере около 0,84, по меньшей мере около 0,86, по меньшей мере около 0,88 или по меньшей мере около 0,90 в отношении подходящей популяции когорты.

В другом аспекте данного изобретения представлено устройство, включающее в себя один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров, при этом указанные одна или большее число программ содержат инструкции для: (а) отбора проб

из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализа каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получения соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработки указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные инструкции дополнительно включают в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве

положений. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

В другом аспекте данного изобретения представлен энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, в который встроены одна или большее число компьютерных программ для классификации, при этом указанные одна или большее

число компьютерных программ содержат инструкции, которые при исполнении компьютерной системой обуславливают выполнение указанной компьютерной системой способа, включающего в себя: (а) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализ каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработку указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию. В некоторых вариантах

осуществления данного изобретения указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве положений. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

В другом аспекте данного изобретения представлен способ обучения модели, включающий в себя: на компьютерной системе, имеющей один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров: (а) для каждого соответствующего обучающего субъекта во множестве обучающих субъектов, при этом первая подгруппа обучающих субъектов в указанном множестве обучающих субъектов имеет первый диагностический статус, соответствующий наличию первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и вторая подгруппа обучающих субъектов из указанного множества обучающих субъектов имеет второй диагностический статус, соответствующий отсутствию указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой: (i) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от указанного субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца от указанного субъекта, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (ii) анализ каждого рамановского спектра поперек референсной линии биологического образца, тем самым получая первый набор данных; и (iii) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (b) обучение необученной или частично обученной модели с использованием (i) соответствующего набора признаков каждого соответствующего второго набора данных от каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов и (ii) соответствующего диагностического статуса каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов, выбранного из указанного первого диагностического статуса и указанного второго диагностического статуса, тем самым получая обученную модель, которая обеспечивает указание того, имеет ли обследуемый субъект указанное первое биологическое патологическое состояние, ассоциированное с рамановской сигнатурой, на основе значений признаков в наборе признаков, полученном из биологического образца, ассоциированного с рамановской сигнатурой у указанного обследуемого субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой алгоритм нейронной сети, алгоритм машины опорных векторов, алгоритм дерева принятия решений, модель алгоритма кластеризации без учителя, модель алгоритма кластеризации с учителем, регрессионную модель или алгоритм градиентного усиления (например, реализацию алгоритма машинного обучения с градиентным усилением, такого как дерева принятия решений с градиентным усилением). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой полиномиальный классификатор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой биномиальный классификатор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой регрессор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), бокового амиотрофического склероза (БАС), шизофрении, синдрома раздраженного кишечника (СРК), болезни почек у детей, отторжения трансплантата почки или детского онкологического заболевания.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различие между наличием указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и отсутствием указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различие между указанным первым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, и вторым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, отличным от указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое состояние представляет собой нейротипическое развитие, то есть отсутствие нарушения неврологического развития. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое патологическое состояние представляет собой синдром дефицита внимания с гиперактивностью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный обследуемый субъект представляет собой человека. В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения указанный обследуемый субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного человека варьирует в диапазоне между около 12 и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере часть указанного временного профиля указанного рамановского профиля соответствует пренатальному периоду развития указанного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, выбирают из группы, состоящей из стержня волоса, зуба и ногтя. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой стержень волоса, и при этом указанная референсная линия соответствует продольному направлению указанного стержня волоса. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой зуб, и при этом указанная референсная линия соответствует направлению поперек линий роста, включительно с неонатальной линией указанного зуба. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соответствующее множество положений упорядочено так, что первое положение в указанном соответствующем множестве положений вдоль указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта соответствует положению, ближайшему к верхнему концу указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая кривая в указанном соответствующем множестве измерений рамановских спектров включает в себя множество точек данных, при этом каждая точка данных является экземпляром соответствующего положения в указанном множестве положений. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий набор признаков выбран из группы, состоящей из частоты повторений, детерминизма, средней длины диагонали, максимальной длины диагонали, дивергенции, энтропии Шеннона по длине диагонали, тенденции повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона по длине вертикальной линии, среднего времени повторения, энтропии Шеннона по времени повторения, числа наиболее вероятных повторений и (или) любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соответствующее множество положений включает в себя по меньшей мере 1000, 1500, 2000, 2500, 3000,

3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000 или больше чем 10000 положений.

В другом аспекте данного изобретения представлен энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, содержащий машиновыполняемый код, который при выполнении одним или большим числом машинных процессоров реализует любой из способов, описанных выше или в любой другой части данного документа.

В другом аспекте данного изобретения представлена система, включающая в себя один или большее число машинных процессоров и подключенную к ним машинную память. Указанная машинная память включает в себя машиновыполняемый код, который при выполнении одним или большим числом указанных машинных процессоров реализует любой из способов, описанных выше или в любой другой части данного документа.

Дополнительные аспекты и преимущества данного изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники из следующего подробного описания, в котором продемонстрированы и описаны только иллюстративные варианты осуществления данного изобретения. Как будет понятно, для данного изобретения допускаются другие и различные варианты его осуществления, и некоторые его детали допускают модификации в различных очевидных отношениях, все из которых не будут отклоняться от сути данного изобретения. Соответственно, графические материалы и описание следует рассматривать как иллюстративные по своей природе, а не как ограничивающие.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или заявки на патенты, включенные посредством ссылки, противоречат описанию, содержащемуся в данной спецификации, данная спецификация предназначена для превосходства и (или) приоритета над любым таким противоречащим материалом.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Новые характеристики данного изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ данного изобретения можно получить, обратившись к следующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы данного изобретения, и прилагаемым графическим материалам (также указанным как «Фиг.» или «фиг.» в данном документе), в которых:

На **фиг. 1** представлен пример структурной схемы вычислительного устройства 100 согласно данному изобретению.

На **фиг. 2А-2С** представлены иллюстрации образца волоса (**фиг. 2А**), образца зуба (**фиг. 2В**) и образца ногтя (**фиг. 2С**) субъекта.

На **фиг. 3** представлена блок-схема способа 300 для оценки субъекта на предмет биологического патологического состояния.

На **фиг. 4** показана компьютерная система, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована для реализации способов, представленных в данном документе.

На **фиг. 5** показан пример точности модели для прогнозирования диагностического статуса в отношении расстройства аутистического спектра (РАС) с использованием признаков, полученных в результате применения КАП к полученным с помощью АНК измерениям форм рамановских волн, что продемонстрировано кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) для оценки точности описанного способа оценки субъекта на предмет наличия расстройства аутистического спектра. Производительность устройства измеряется путем вычисления площади под кривой (AUC) графика ROC, что обеспечивает измерение производительности при различных пороговых значениях классификации; в данном случае AUC составляла 0,86, что указывает на высокую точность прогнозирования.

На **фиг. 6** показан пример точности модели для прогнозирования диагностического статуса в отношении бокового амиотрофического склероза (БАС) с использованием признаков, полученных в результате применения КАП к полученным с помощью АНК измерениям форм рамановских волн, что продемонстрировано кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) для оценки точности описанного способа оценки субъекта на предмет наличия расстройства аутистического спектра. Производительность устройства измеряется путем вычисления площади под кривой (AUC) графика ROC, что обеспечивает измерение производительности при различных пороговых значениях классификации; в данном случае AUC составляла 0,88, что указывает на высокую точность прогнозирования.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Несмотря на то, что в данном документе были показаны и описаны различные варианты осуществления данного изобретения, для специалистов в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления данного изобретения приведены исключительно в иллюстративных целях. Множество вариаций, изменений и замен будут очевидны специалистам в данной области техники без отхода от объема и сущности данного изобретения. Следует понимать, что могут быть использованы различные альтернативы вариантам осуществления данного изобретения, описанным в данном документе.

Динамические биологические реакции могут свидетельствовать о лежащих в основе биологических процессах, имеющих структурное и функциональное значение для человека. Например, аберрантная или аномальная динамическая биологическая реакция может быть связана со многими биологическими патологическими состояниями, такими как болезни и нарушения. Примеры таких биологических патологических состояний могут включать в себя неврологические патологические состояния (например,

расстройство аутистического спектра, шизофрению или синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), нейродегенеративные патологические состояния (например, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона) и онкологические заболевания (например, детские онкологические заболевания).

Учитывая указанный выше уровень техники, существует потребность в точных способах и системах для диагностики биологических патологических состояний, и особенно для неинвазивной диагностики. Такая диагностика может основываться на точном профилировании биомаркеров, обнаруживаемых с помощью неинвазивных способов диагностики биологических патологических состояний. В данном изобретении представлены усовершенствованные системы и способы для точной диагностики биологических патологических состояний на основе анализа данных динамической биологической реакции из неинвазивно полученных биологических образцов от субъектов. Такие усовершенствованные системы и способы для точной диагностики биологических патологических состояний могут быть основаны на сочетании рамановского профилирования биологических образцов и анализа данных искусственным интеллектом. Данное изобретение удовлетворяет указанные потребности, например, путем предоставления биомаркера биологического образца для диагностики биологических патологических состояний. Указанный биологический образец включает в себя биологический образец от человека, ассоциированный с постепенным ростом. Таким биологическим образцом может быть стержень волоса, зуб или ноготь. Неинвазивный биомаркер согласно данному изобретению можно применять для диагностики у детей младшего возраста, даже у младенцев младше одного года. В некоторых случаях возраст ребенка может варьировать в диапазоне между 12 и 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст ребенка может составлять меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст ребенка может составлять по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет.

В аспекте данного изобретения представлен способ для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, включающий в себя: (a) воздействие на биологический образец, полученный от указанного субъекта, источником света, при этом указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса или образец ногтя; (b) получение множества рамановских спектров от указанного биологического образца, подвергнутого указанному воздействию; (c) обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров; и (d) прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения на основании, по меньшей мере частично, указанной пространственной карты указанного множества рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный источник света представляет собой лазер.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ определяет временную динамику основополагающих биологических процессов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ включает в себя уменьшение размерности указанного множества рамановских спектров (например, путем анализа независимых компонент) до указанной обработки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный оптический сигнал генерируется источником света (например, лазером). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный биологический образец включает в себя образец зуба. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя выявление или мониторинг изменений во временном профиле стресса, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биохимический ответ. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в системах и способах, описанных в данном документе, может применяться рамановская спектроскопия отдельно или в комбинации с другими методиками. Такие методики могут включать в себя масс-спектрометрию с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой (МС-ЛА-ИСП, англ. «LA-ICP-MS»), иммуногистохимическое флуоресцентное окрашивание в отношении С-реактивного белка и другие. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения комбинирование методик может повысить точность диагностики или прецизионность данной методики самой по себе. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения добавление МС-ЛА-ИСП может обеспечить

множество неинвазивных металлов - биомаркеров метаболизма в данном биологическом образце, которые могут дополнять диагностическую силу рамановской спектроскопии. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные металлы - биомаркеры метаболизма могут включать в себя цинк, олово, магний, медь, йодид, литий, алюминий, фосфор, серу, кальций, хром, марганец, железо, кобальт, никель, мышьяк, стронций, кадмий, олово, йод, барий, ртуть, свинец, висмут, молибден или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения добавление иммуногистохимического флуоресцентного окрашивания в отношении С-реактивного белка может обеспечить данные о временных флуктуациях воспаления для дополнения диагностической силы рамановской спектроскопии.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта варьирует в диапазоне между около 12 и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере часть указанного временного рамановского профиля соответствует пренатальному периоду развития указанного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения включает в себя обработку указанной пространственной карты с использованием обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обработка включает в себя выделение признаков из указанной пространственной карты (например, посредством количественного анализа повторений) и анализ указанных признаков с помощью указанной обученной модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обработка включает в себя вычислительный анализ временной динамики, полученной на основе пространственной карты, например, путем применения методик уменьшения размерности, включительно с анализом независимых компонент (АНК) и (или) анализом главных компонент (АГК), с последующим применением количественного анализа повторений (КАП) для выделения расчетных признаков, описывающих измерения, полученные из АНК/АГК.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя множество параметров, при этом термин «параметр» относится к любому коэффициенту или, аналогично, к любому значению внутреннего или внешнего элемента (например, веса и (или) гиперпараметра) в данной модели (например, при этом указанная модель является регрессором или классификатором), которые могут влиять (например, модифицировать, адаптировать и (или) корректировать) один или большее число входов, выходов и (или) функций в указанной модели. Например, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения параметр модели относится к любому коэффициенту, весу и (или) гиперпараметру, которые могут использоваться для контроля, модификации, адаптации и (или) корректировки поведения, обучения и (или) производительности указанной модели. В некоторых случаях параметр используется для увеличения или уменьшения влияния входных данных (например, признака) на модель. В качестве неограничивающего примера, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения параметр используется для увеличения или уменьшения влияния узла (например, нейронной сети), при этом указанный узел включает в себя одну или большее число функций активации. Назначение параметров конкретным входам, выходам и (или) функциям модели не ограничивается какой-либо одной парадигмой для данной модели, но может использоваться в любой подходящей модели для достижения желаемой производительности. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения параметр имеет фиксированное значение. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения значение параметра может корректироваться вручную и (или) автоматически. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения значение параметра изменяется в процессе валидации и (или) обучения модели (например, с помощью методов минимизации ошибок и (или) обратного распространения). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модель согласно данному изобретению включают в себя множество параметров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество параметров, ассоциированных с моделью (например, необученной, частично обученной или полностью обученной моделью), представляет собой  $n$  параметров, где:  $n \geq 2$ ;  $n \geq 5$ ;  $n \geq 10$ ;  $n \geq 25$ ;  $n \geq 40$ ;  $n \geq 50$ ;  $n \geq 75$ ;  $n \geq 100$ ;  $n \geq 125$ ;  $n \geq 150$ ;  $n \geq 200$ ;  $n \geq 225$ ;  $n \geq 250$ ;  $n \geq 350$ ;  $n \geq 500$ ;  $n \geq 600$ ;  $n \geq 750$ ;  $n \geq 1000$ ;  $n \geq 2000$ ;  $n \geq 4000$ ;  $n \geq 5000$ ;  $n \geq 7500$ ;  $n \geq 10000$ ;  $n \geq 20000$ ;  $n \geq 40000$ ;  $n \geq 75000$ ;  $n \geq 100000$ ;  $n \geq 200000$ ;  $n \geq 500000$ ,  $n \geq 1 \times 10^6$ ,  $n \geq 5 \times 10^6$  или  $n \geq 1 \times 10^7$ . В некоторых вариантах осуществления данного изобретения  $n$  составляет от 10000 до  $1 \times 10^7$ , от 100000 до  $5 \times 10^6$  или от 500000 до  $1 \times 10^6$ .

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления (например, реализации алгоритма машинного обучения с градиентным усилением, такого как деревья принятия решений с градиентным

усилением) и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из частоты повторений, детерминизма, средней длины диагонали, максимальной длины диагонали, дивергенции, энтропии Шеннона по длине диагонали, тенденции повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона по длине вертикальной линии, среднего времени повторения, энтропии Шеннона по времени повторения, числа наиболее вероятных повторений и (или) любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из частоты повторений, детерминизма, средней длины диагонали, максимальной длины диагонали, дивергенции, энтропии Шеннона по длине диагонали, тенденции повторений, ламинарности, времени захвата, максимальной длины вертикальной линии, энтропии Шеннона по длине вертикальной линии, среднего времени повторения, энтропии Шеннона по времени повторения, числа наиболее вероятных повторений и (или) любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей вплоть до около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей вплоть до около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей вплоть до около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с

отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей вплоть до около 80%. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный способ дополнительно включает в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,80.

В другом аспекте данного изобретения представлено устройство, включающее в себя один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров, при этом указанные одна или большее число программ содержат инструкции для: (а) отбора проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализа каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получения соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработки указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В другом аспекте данного изобретения представлен энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, в который встроены одна или большее число компьютерных программ для классификации, при этом указанные одна или большее число компьютерных программ содержат инструкции, которые при исполнении компьютерной системой обуславливают выполнение указанной компьютерной системой способа, включающего в себя: (а) отбор проб из каждого соответствующего положения во

множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализ каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработку указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В другом аспекте данного изобретения представлен способ обучения модели, включающий в себя: на компьютерной системе, имеющей один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров: (a) для каждого соответствующего обучающего субъекта во множестве обучающих субъектов, при этом первая подгруппа обучающих субъектов в указанном множестве обучающих субъектов имеет первый диагностический статус, соответствующий наличию первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и вторая подгруппа обучающих субъектов из указанного множества обучающих субъектов имеет второй диагностический статус, соответствующий отсутствию указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой: (i) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от указанного субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца от указанного субъекта, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (ii) анализ каждого рамановского спектра

поперек референсной линии биологического образца, тем самым получая первый набор данных; и (iii) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (b) обучение необученной или частично обученной модели с использованием (i) соответствующего набора признаков каждого соответствующего второго набора данных от каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов и (ii) соответствующего диагностического статуса каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов, выбранного из указанного первого диагностического статуса и указанного второго диагностического статуса, тем самым получая обученную модель, которая обеспечивает указание того, имеет ли обследуемый субъект указанное первое биологическое патологическое состояние, ассоциированное с рамановской сигнатурой, на основе значений признаков в наборе признаков, полученном из биологического образца, ассоциированного с рамановской сигнатурой у указанного обследуемого субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий второй набор данных получают путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов к указанному соответствующему множеству измерений рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров включает в себя удаление космических лучей, поправку на фон, нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой алгоритм нейронной сети, алгоритм машины опорных векторов, алгоритм дерева принятия решений, модель алгоритма кластеризации без учителя, модель алгоритма кластеризации с учителем, регрессионную модель или алгоритм градиентного усиления (например, реализацию алгоритма машинного обучения с градиентным усилением, такого как деревья принятия решений с градиентным усилением). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой полиномиальный классификатор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой биномиальный классификатор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), бокового амиотрофического склероза (БАС), шизофрении, синдрома раздраженного кишечника (СРК), болезни почек у детей, отторжения трансплантата почки или детского онкологического заболевания.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различение между наличием указанного первого биологического

патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и отсутствием указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различие между указанным первым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, и вторым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, отличным от указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое состояние представляет собой нейротипическое развитие, то есть отсутствие нарушения неврологического развития. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое патологическое состояние представляет собой синдром дефицита внимания с гиперактивностью. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный обследуемый субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный обследуемый субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного человека варьирует в диапазоне между около 12 и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере часть указанного временного профиля указанного рамановского профиля соответствует пренатальному периоду развития указанного субъекта.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, выбирают из группы, состоящей из стержня волоса, зуба и ногтя. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой стержень волоса, и при этом указанная референсная линия соответствует продольному направлению указанного стержня волоса. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой зуб, и при этом указанная референсная линия соответствует направлению поперек линий

роста, включительно с неонатальной линией указанного зуба. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соответствующее множество положений упорядочено так, что первое положение в указанном соответствующем множестве положений вдоль указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта соответствует положению, ближайшему к верхнему концу указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения каждая кривая в указанном соответствующем множестве измерений рамановских спектров включает в себя множество точек данных, при этом каждая точка данных является экземпляром соответствующего положения в указанном множестве положений. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный соответствующий набор признаков выбран из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соответствующее множество положений включает в себя по меньшей мере 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000 или больше чем 10000 положений.

Подробности иллюстративной системы описаны в сочетании с **фиг. 1**, на которой представлен пример структурной схемы вычислительного устройства 100 согласно данному изобретению. Указанное устройство 100 в некоторых вариантах реализации включает в себя один или большее число процессорных блоков ЦПБ 102 (также называемых процессорами), один или большее число сетевых интерфейсов 104, пользовательский интерфейс 106, непостоянную память 111, постоянную память 112 и одну или большее число коммуникационных шин 114 для соединения данных компонентов между собой. Указанные одна или большее число коммуникационных шин 114 необязательно включают в себя совокупность связей (иногда называемую набором микросхем), которая соединяет и управляет связью между компонентами системы. Указанная непостоянная память 111, как правило, включает в себя высокоскоростную память с произвольным доступом, такую как DRAM, SRAM, DDR RAM, ROM, EEPROM, флэш-память, тогда как указанная постоянная память 112, как правило, включает в себя CD-ROM, универсальные цифровые диски (DVD) или другие оптические запоминающие устройства, магнитные кассеты, магнитную ленту, запоминающие устройства на магнитных дисках или другие магнитные запоминающие устройства, устройства хранения на магнитных дисках, запоминающие устройства на оптических дисках, устройства флэш-памяти или другие энергонезависимые твердотельные запоминающие устройства. Указанная постоянная память 112 необязательно включает в себя одно или большее число запоминающих устройств, удаленных от ЦПБ 102. Указанная постоянная память 112 и указанное (-ые) энергонезависимое (-ые) запоминающее (-ие) устройство (-а) в указанной непостоянной памяти 112 содержат энергонезависимый машиночитаемый носитель

данных. В некоторых вариантах реализации указанная непостоянная память 111 или, в качестве альтернативы, указанный энергонезависимый машиночитаемый носитель данных хранят следующие программы, модули и структуры данных, или их подгруппу, иногда в сочетании с указанной постоянной памятью 112: необязательную операционную систему 116, которая включает в себя процедуры для обработки различных базовых системных служб и для выполнения зависимых от оборудования задач; необязательный сетевой модуль связи (или инструкции) 118 для соединения указанной системы 100 с другими устройствами и (или) коммуникационной сетью 104; необязательный модуль обучения классификатора 120 для обучения моделей (например, классификаторы, регрессоры и т. д.) для оценки субъекта в отношении биологического патологического состояния; необязательное хранилище данных 122 для наборов данных для биологических образцов от обучающих субъектов, включительно с данными признаков для одного или большего числа обучающих субъектов 124, при этом указанные данные признаков включают в себя параметр, ассоциированный с каждым из признаков, 126, и диагностический статус 128 (например, указание на то, что у соответствующего обучающего субъекта было диагностировано биологическое патологическое состояние или не было диагностировано биологическое патологическое состояние); необязательный модуль валидации классификатора 130 для валидации моделей, которые различают биологическое патологическое состояние; необязательное хранилище данных 132 для наборов данных для биологических образцов от валидационных субъектов; и необязательный модуль классификации пациентов 134 для классификации субъекта как имеющего биологическое патологическое состояние, например, обученный с использованием указанного модуля обучения классификатора 120.

В различных вариантах реализации один или большее число из вышеуказанных элементов хранятся в одном или большем числе ранее упомянутых запоминающих устройств и соответствуют набору инструкций для выполнения функции, описанной выше. Вышеуказанные модули, данные или программы (например, наборы инструкций) не обязательно должны быть реализованы в виде отдельных программ, процедур, наборов данных или модулей, и, следовательно, различные подмножества указанных модулей и данных могут быть комбинированы или иным образом перегруппированы в различные варианты реализации. В некоторых вариантах реализации указанная непостоянная память 111 необязательно хранит подмножество модулей и структур данных, указанных выше. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления данного изобретения, в указанной памяти хранятся дополнительные модули и структуры данных, не описанные выше. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения один или большее число из вышеуказанных элементов хранятся в компьютерной системе, отличной от системы визуализации 100, которая адресуется указанной системой визуализации 100, так что указанная система визуализации 100 может извлекать все или часть таких данных при необходимости.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная система 100 подключена к или включает в себя одно или большее число аналитических устройств для выполнения химических анализов. Например, указанный необязательный сетевой коммуникационный модуль (или инструкции) 118 сконфигурирован для соединения указанной системы 100 с одним или большим числом аналитических устройств, например, через указанную коммуникационную сеть 104. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные одно или большее число аналитических устройств включают в себя масс-спектрометр с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой (МС-ЛА-ИСП), датчик визуализации флуоресценции или спектрометр рамановской спектроскопии.

Хотя на **фиг. 1** изображена «система 100», данная фигура предназначена больше как функциональное описание различных признаков, которые могут присутствовать в компьютерных системах, чем как структурная схема вариантов реализации, описанных в данном документе. На практике, как будет понятно специалистам в данной области техники, элементы, продемонстрированные отдельно, могут быть объединены, а некоторые элементы могут быть разделены. Более того, хотя на **фиг. 1** изображены определенные данные и модули в непостоянной памяти 111, некоторые или все эти данные и модули могут находиться в постоянной памяти 112.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения способ согласно данному изобретению включает в себя получение биологического образца (например, пряди волос, включительно со стержнем волоса). Указанный субъект может представлять собой человека. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект представляет собой ребенка в возрасте 12 лет или меньше (например, возраст ребенка составляет 5 лет, 4 года, 3 года, 2 года, 1 год, 9 месяцев, 6 месяцев, 3 месяца или 1 месяц, или меньше). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного ребенка находится в диапазоне между около 12 годами и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект является взрослым. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный субъект является взрослым. На **фиг. 2А** представлен пример образца волоса субъекта, включающего в себя стержень волоса. Указанный образец волос можно просто отрезать от субъекта (например, с помощью ножниц). Способ получения образца волос может быть неинвазивным. Полученный образец волос может иметь минимальную длину, составляющую 1 см (например, указанный образец волос имеет длину, составляющую 1 см, 2 см, 3 см, 4 см или 5 см). Указанный образец волос может включать в себя любую часть волоса (например, конец волоса или участок между концом и фолликулом). В частности, нет особых требований, чтобы указанный образец волос включал в себя волосяной фолликул.

На **фиг. 2В** представлен пример образца зуба субъекта. На **фиг. 2С** представлен пример образца ногтя субъекта. В случаях, когда речь идет о ногте или волосе, получение биологического образца может относиться к размещению субъекта так, чтобы можно было взять образец ногтя или волоса. Указанный образец ногтя может включать в себя целый ноготь или отрезок ногтя.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения полученный биологический образец предварительно обрабатывают, например, предварительно обрабатывают путем промывания указанного биологического образца одним или большим числом растворителей и (или) поверхностно-активными веществами и сушкой. В случае, когда указанный биологический образец представляет собой волос, образец указанного волоса промывают с применением TRITON X-100® и сверхчистой водой, не содержащей металлов (например, водой MILLI-Q®), и сушат в течение ночи в печи (например, при 60 градусах Цельсия). Указанная предварительная обработка может дополнительно включать в себя подготовку стержня волоса для измерения путем помещения указанного стержня волоса на предметное стекло (например, предметное стекло для микроскопа) с липкой пленкой (например, двухсторонней липкой лентой). Стержень волоса можно располагать так, чтобы указанный стержень волоса был по существу прямым. Указанное предметное стекло с указанным стержнем волоса может быть помещено в измерительную систему или вблизи нее (например, масс-спектрометр с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой (МС-ЛА-ИСП), датчик визуализации флуоресценции или спектрометр рамановской спектроскопии) для проведения анализа. В случае, когда указанный биологический образец представляет собой зуб или ноготь, поверхность указанного биологического образца может быть очищенной (например, с помощью поверхностно-активного вещества, воды либо одного или большего числа растворителей). Указанный образец может быть разделен на срезы и затем помещен в измерительную систему или вблизи нее (например, масс-спектрометр с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой (МС-ЛА-ИСП), датчик визуализации флуоресценции или спектрометр рамановской спектроскопии) для проведения анализа.

На **фиг. 3** представлена блок-схема способа 300 для оценки субъекта на предмет биологического патологического состояния, такого как способ прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения. Указанный способ 300 может включать в себя воздействие на биологический образец, полученный от указанного субъекта, источником света (как в операции 302). В некоторых случаях указанный источник света может включать в себя лазер. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ определяет временную динамику основополагающих биологических процессов. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ включает в себя уменьшение размерности указанного множества рамановских спектров (например, путем анализа независимых компонент) до указанной обработки. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный оптический сигнал генерируется источником света (например,

лазером). Указанный биологический образец может включать в себя образец зуба, образец волоса или образец ногтя. Далее, указанный способ 300 может включать в себя получение множества рамановских спектров от указанного биологического образца, подвергнутого указанному воздействию (как в операции 304). Далее, указанный способ 300 может включать в себя обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров (как в операции 306). Далее, указанный способ 300 может включать в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, основанное, по меньшей мере частично, на указанной пространственной карте указанного множества рамановских спектров (как в операции 308).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное множество рамановских спектров получают с помощью микроскопа рамановской спектроскопии, включающего в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением или водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм или длину волны около 532 нм. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное получение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ включает в себя генерирование временного рамановского профиля, основанного, по меньшей мере частично, на полученных рамановских спектрах, и анализ указанного временного профиля варибельности рамановских спектров. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения по меньшей мере часть указанного временного рамановского профиля соответствует пренатальному периоду развития указанного субъекта.

Данные измерений могут быть собраны из указанного биологического образца последовательно во множестве положений вдоль указанного биологического образца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное соответствующее множество положений включает в себя по меньшей мере 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000 или больше чем 10000 положений. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соответствующие положения могут находиться рядом друг с другом. Следовательно, согласно данному способу каждая область, соответствующая определенному положению в биологическом образце, может быть ассоциирована с динамическим (например, изменяющимся во времени) измерением содержания. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения соответствующие положения

разделены заранее определенным расстоянием. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный отбор проб выполняют вдоль референсной линии биологического образца, начиная с соответствующего положения, ближайшему к концу указанного биологического образца, например, волоса (например, от положения, которое соответствует наиболее молодому возрасту указанного субъекта). В целом, указанный отбор проб можно выполнять, начиная с соответствующего положения, ближайшего к концу или корню, если известно направление отбора проб и для анализа применяют соответствующую обученную модель.

Указанный отбор проб может продуцировать наборы точек данных. Каждый набор точек данных может соответствовать измерению (например, содержанию или концентрации) вещества, которое является показателем динамической биологической реакции, измеренному во множестве положений вдоль указанного биологического образца. Каждое положение на указанной референсной линии указанного биологического образца может соответствовать конкретному времени роста указанного биологического образца. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, в случае со стержнем волоса, каждое положение соответствует примерно 20-минутному периоду роста волоса (например, период роста волоса рассчитывается с использованием шага лазера, составляющего 5 микрометров, и средней скорости роста волос, составляющей 1 см в месяц). Путем корреляции множества положений вдоль указанной референсной линии указанного биологического образца с соответствующими периодами времени роста получают первый набор данных, включающий в себя множество кривых. Каждая кривая включает в себя зависимое от времени содержание измеряемого вещества (например, содержание или концентрацию), которое является показателем динамической биологической реакции, измеренное из указанного биологического образца. Например, расстояние между положениями может соответствовать предполагаемому росту указанного биологического образца (например, биологическому времени). Например, содержание для образца волос может быть измерено вдоль расстояния, составляющего 1,2 см, что соответствует биологическому времени, составляющему около 35 суток. Биологическое время можно оценивать на основании средней скорости роста волос (например, 1 см в месяц).

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ рамановских спектров может включать в себя удаление космических лучей, поправку на фон, спектральную нормализацию, сопоставление пика или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения анализ данных можно выполнять по кривым, соответствующим зависимому от времени содержанию (например, зависимой от времени концентрации) вещества, которое является показателем динамической биологической реакции, измеренному из указанного биологического образца. Это может включать в себя настраиваемые операции по очистке данных (например, сглаживание данных за определенный промежуток времени и (или) удаление точек данных, которые выше или ниже заранее установленного порога). В некоторых

вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных включает в себя удаление из кривых тех точек данных, которые имеют среднюю абсолютную разницу между соседними точками данных, которая по меньшей мере в один, два или три раза превышает стандартное отклонение средней абсолютной разницы между соседними точками.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных дополнительно включает в себя этап уменьшения размерности, на котором массив рамановских спектров высокой размерности раскладывают на массив меньшей размерности, состоящий из производных изменяющихся во времени компонент. Способы уменьшения размерности включают в себя анализ независимых компонент (АНК), анализ главных компонент (АГК), неотрицательную матричную факторизацию (НОМФ, англ. «NNMF») и связанные с ними неконтролируемые и контролируемые способы.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных дополнительно включает в себя выполнение количественного анализа повторений (КАП) на указанных зависимых от времени кривых или на компонентах, полученных с помощью методик уменьшения размерности (АНК/АГК), примененных к указанным зависимым от времени кривым, для получения набора признаков, которые описывают динамические периодические характеристики указанных кривых. КАП измеряет вариабельность указанных зависимых от времени кривых или компонент, полученных из указанных зависимых от времени кривых. КАП включает в себя оценку признаков, описывающих периодические свойства данной формы волны, которые включают в себя частоты повторений, детерминизм, среднюю длину диагонали, максимальную длину диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по длине вертикальной линии, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения, число наиболее вероятных повторений и (или) любую их комбинацию. Способы и признаки КАП описаны, например, в работе Webber et al. in “Simpler Methods Do It Better: Success of Recurrence Quantification Analysis as a General Purpose Data Analysis Tool,” *Physics Letters A* 373, 3753-3756 (2009), и в работе Marwan et al. in “Recurrence Plots for the Analysis of Complex Systems,” *Physics Reports* 438, 237-239 (2007), содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные зависимые от времени кривые анализируют с помощью других аналитических способов, таких как преобразования Фурье, вейвлет-анализ и косинор-анализ. Такие методики можно применять для получения схожих метрик, включительно со спектральным анализом частотных составляющих и ассоциированной с ними мощности. Данные метрики и ассоциированные с ними производные показатели можно использовать вместо признаков, полученных из КАП, для анализа зависимых от времени кривых, полученных из биологических образцов, в целях прогностической классификации.

КАП включает в себя построение графиков повторов, которые визуализируют и анализируют динамические временные структуры в соответствующих полученных кривых. Такие графики повторений могут иллюстрировать фазовые процессы в последовательных измерениях путем построения заданной последовательности на основе запаздывающего по времени вывода этой последовательности. Из одномерной кривой, полученной из стержня волоса, вычислительным образом выводят дополнительные размеры, чтобы встроить указанную кривую в пространство более высоких измерений, называемое фазовым портретом, где  $t$  относится к значениям исходной кривой, а размеры  $(t+\tau)$  и  $(t+2\tau)$  выводят из запаздывания исходного временного ряда на интервал  $\tau$ . Затем выполняют последующий анализ указанного встроенного фазового портрета для построения графиков повторений и количественного анализа повторений. График количественного анализа повторений может быть получен из фазового портрета путем применения пороговой функции к каждой точке указанного фазового портрета; на соответствующем графике повторения, состоящем из квадратной двоичной матрицы, как правило, представленной в виде белого или черного пространства, данной точке присваивается значение 1 в каждом временном интервале, в котором другая точка в указанном фазовом портрете разделяет пространственные границы назначенной пороговой границы. Способ КАП применяют к указанному графику повторений для исследования интервала задержки между состояниями в данной системе с точкой черного цвета, отражающей временной интервал, когда данная система повторно посещает одно и то же состояние. Периодические процессы, когда система последовательно повторяет заданный паттерн состояний, будут проявляться на графике повторений в виде диагональных черных линий, тогда как периоды стабильности будут проявляться в виде квадратных структур, ложные повторы - в виде точек черного цвета и уникальные события - в виде белого пространства.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные графики повторений строятся для кривых одного вещества или комбинации двух веществ (например, для того, чтобы визуализировать интерактивный периодический паттерн двух веществ; это может называться количественным анализом перекрестных повторений или количественным анализом совместных повторений). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные графики повторений строятся для комбинации трех или большего числа веществ.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных включает в себя анализ указанных графиков повторений для получения набора признаков, ассоциированных с указанными графиками повторений. Указанные признаки, которые взаимозаменяемо могут называться «признаками ритмичности» или «динамическими признаками», обеспечивают количественную меру, описывающую периодичность, предсказуемость и транзитивность, присутствующие в указанном множестве кривых. Указанные признаки выбирают из набора, включающего в себя частоты повторений, детерминизм, среднюю длину диагонали, максимальную длину

диагонали, дивергенцию, энтропию Шеннона по длине диагонали, тенденцию повторений, ламинарность, время захвата, максимальную длину вертикальной линии, энтропию Шеннона по длине вертикальной линии, среднее время повторения, энтропию Шеннона по времени повторения, число наиболее вероятных повторений и (или) любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных дополнительно включает в себя ввод полученного набора признаков в обученные модели. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель включает в себя прогнозирующий вычислительный алгоритм для получения вероятности того, что данный субъект имеет биологическое патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный прогнозирующий вычислительный алгоритм выполняет следующие вычисления:

$$p(\text{субъект}) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k)}}$$

где  $p(\text{субъект})$  - это вероятность того, что данный субъект имеет указанное первое биологическое патологическое состояние,  $e$  - это число Эйлера,  $\alpha$  - расчетный параметр, ассоциированный с вероятностью того, что данный субъект имеет указанное биологическое патологическое состояние, когда  $\beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k$  равно нулю,  $x_1, \dots, x_k$  соответствует значению, полученному для каждого признака в указанном наборе признаков, при этом указанный набор признаков включает в себя признаки от 1 до  $k$ , и  $\beta_1, \dots, \beta_k$  соответствует взвешенному параметру, ассоциированному с каждым признаком в указанном наборе признаков, включающем в себя признаки от 1 до  $k$ .

Указанные взвешенные параметры  $\beta_1, \dots, \beta_k$  могут определяться на основе обучения модели. Вероятность  $p(\text{субъект})$  может быть представлена числом от 0 до 1, где 1 соответствует 100% вероятности того, что данный субъект имеет биологическое патологическое состояние.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных включает в себя применение порога к полученной вероятности  $p(\text{субъект})$ . Если указанная полученная вероятность  $p(\text{субъект})$  выше заранее определенного порога, данный субъект оценивается как имеющий биологическое патологическое состояние. Если указанная полученная вероятность ниже указанного порога, данный субъект оценивается как не имеющий биологическое патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный порог составляет от около 0,3 до около 0,6 (например, указанный порог составляет около 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55 или 0,6). Значение, присвоенное вероятностному порогу, может быть задано заранее или оценено во время обучения указанной модели с помощью графиков соотношений правильного и ложного обнаружения (ROC), используя при этом оптимальный порог, соответствующий значению, которое дает максимальную площадь под кривой (ROC-AUC). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная полученная вероятность выражается в виде ассоциированных шансов (например, отношения шансов

(ОШ, англ. «OR»), которое может быть получено из такой вероятности, при которой  $ОШ = p/(1-p)$ ). Например, указанная оценка включает в себя оценку шанса того, что данный субъект имеет указанное биологическое патологическое состояние.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных включает в себя различие первого биологического патологического состояния от альтернативного состояния, например, второго биологического состояния. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное альтернативное состояние ассоциировано с отсутствием известного патологического состояния (например, нейротипическим состоянием (НС)). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное первое биологическое патологическое состояние связано с расстройством аутистического спектра (РАС), а указанное альтернативное состояние ассоциировано с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное альтернативное состояние представляет собой любое другое состояние нервного развития или сопутствующий диагноз двух состояний нервного развития. Следовательно, указанный анализ данных может позволить провести различие между двумя состояниями нервного развития (например, между расстройством аутистического спектра и СДВГ или между РАС и сопутствующими заболеваниями (СЗ), диагностированными и для РАС, и для СДВГ).

Поставщики медицинских услуг, такие как врачи и лечащие бригады пациента, могут иметь доступ к данным пациента (например, данным о динамической биологической реакции или другим данным о состоянии здоровья) и (или) прогнозам или оценкам, полученным на основе таких данных. Основываясь на результатах анализа данных, поставщики медицинских услуг могут принимать клинические решения или определять исходы.

Например, врач может дать указание пациенту пройти одно или большее число клинических исследований в больнице или другом клиническом учреждении, основываясь, по меньшей мере частично, на прогнозируемом заболевании или нарушении у данного субъекта. Данные инструкции могут быть предоставлены при соблюдении определенного заранее определенного критерия (например, минимального порога вероятности заболевания или нарушения).

Такой минимальный порог может представлять собой, например, вероятность, составляющую по меньшей мере 5%, вероятность, составляющую по меньшей мере 10%, вероятность, составляющую по меньшей мере 20%, вероятность, составляющую по меньшей мере 25%, вероятность, составляющую по меньшей мере 30%, вероятность, составляющую по меньшей мере 35%, вероятность, составляющую по меньшей мере 40%, вероятность, составляющую по меньшей мере 45%, вероятность, составляющую по меньшей мере 50%, вероятность, составляющую по меньшей мере 55%, вероятность, составляющую по меньшей мере 60%, вероятность, составляющую по меньшей мере 65%, вероятность, составляющую по меньшей мере 70%, вероятность, составляющую по

меньшей мере 75%, вероятность, составляющую по меньшей мере 80%, вероятность, составляющую по меньшей мере 85%, вероятность, составляющую по меньшей мере 90%, вероятность, составляющую по меньшей мере 95%, вероятность, составляющую по меньшей мере 96%, вероятность, составляющую по меньшей мере 97%, вероятность, составляющую по меньшей мере 98%, или вероятность, составляющую по меньшей мере 99%.

В качестве другого примера, врач может назначить терапевтически эффективную дозу лечения (например, лекарственного средства), клиническую процедуру или дополнительное клиническое исследование, которые должны быть выполнены у пациента, основываясь, по меньшей мере частично, на прогнозируемом заболевании или нарушении у данного субъекта. Например, врач может назначить противовоспалительное средство в ответ на признаки воспаления у данного пациента.

### **Модели**

Способы и системы согласно данному изобретению могут использовать внешние возможности методик искусственного интеллекта или получать к ним доступ для разработки сигнатур различных заболеваний или нарушений. Данные сигнатуры можно использовать для точного прогнозирования заболеваний или нарушений (например, на месяцы или годы раньше, чем при стандартной клинической помощи). Используя такую возможность прогнозирования, поставщики медицинских услуг (например, врачи) могут принимать обоснованные, точные решения, основанные на оценке риска, тем самым повышая качество медицинской помощи и мониторинга, предоставляемых пациентам.

Способы и системы согласно данному изобретению могут анализировать полученные данные динамической биологической реакции субъекта (пациента) для определения вероятности наличия у данного субъекта заболевания или нарушения. Например, указанная система может применять обученный алгоритм (например, прогнозирования) к указанным полученным данным динамической биологической реакции, чтобы генерировать вероятность наличия у данного субъекта заболевания или нарушения. Указанный обученный алгоритм может включать в себя модель на основе искусственного интеллекта, такую как основанный на машинном обучении классификатор, сконфигурированную для обработки указанных полученных данных динамической биологической реакции, чтобы генерировать вероятность наличия у данного субъекта заболевания или нарушения. Указанная модель может быть обучена с использованием наборов клинических данных от одной или большего числа когорт пациентов, например, с использованием клинических данных о состоянии здоровья и (или) данных о динамической биологической реакции пациентов в качестве входных данных и известных клинических исходов для здоровья (например, заболевания или нарушения) пациентов в качестве выходных данных для указанной модели.

Указанная модель может включать в себя один или большее число алгоритмов машинного обучения. Примеры алгоритмов машинного обучения могут включать в себя машину опорных векторов (MOB, англ. «SVM»), наивный байесовский классификатор,

случайное множество деревьев, нейронную сеть (такую как глубокая нейронная сеть (ГНС, англ. «DNN»), рекуррентная нейронная сеть (РНС, англ. «RNN»), глубокая РНС, рекуррентная нейронная сеть (РНС) с долговременной и кратковременной памятью (ДКП, англ. «LSTM»), управляемый рекуррентный блок (УРБ, англ. «GRU»), или другой алгоритм обучения с учителем, или алгоритм машинного обучения без учителя, статистический алгоритм или алгоритм глубокого обучения для классификации и регрессии. Указанная модель может аналогичным образом включать в себя оценку ансамблевых моделей, состоящих из множества прогнозирующих моделей, и использовать такие методики, как градиентное усиление, например, при построении деревьев принятия решений с градиентным усилением. Указанная модель может быть обучена с использованием одного или большего числа обучающих наборов данных, соответствующих данным пациента.

Обучающие наборы данных могут быть сгенерированы, например, из одной или большего числа когорт пациентов, имеющих общие клинические характеристики (признаки) и клинические исходы (метки). Обучающие наборы данных могут включать в себя набор признаков и метки, соответствующие этим признакам. Признаки могут соответствовать входным данным алгоритма, включающим в себя данные динамической биологической реакции, демографическую информацию пациента, полученную из электронных медицинских записей (ЭМЗ), и медицинские наблюдения. Признаки могут включать в себя клинические характеристики, такие как, например, определенные диапазоны или категории данных о динамической биологической реакции. Признаки могут включать в себя информацию о пациенте, такую как возраст пациента, история болезни пациента, другие медицинские состояния, текущие или принимавшиеся ранее медицинские препараты и время с момента последнего наблюдения. Например, набор признаков, собранных у данного пациента в данный момент времени, может в совокупности служить сигнатурой, которая может указывать на состояние здоровья или статус пациента в данный момент времени.

Например, диапазоны данных динамической биологической реакции и других измерений состояния здоровья могут быть выражены как множество непересекающихся непрерывных диапазонов значений непрерывных измерений, а категории данных динамической биологической реакции и других измерений состояния здоровья могут быть выражены как множество непересекающихся наборов значений измерений (например, {«высокий», «низкий»}, {«высокий», «нормальный»}, {«низкий», «нормальный»}, {«высокий», «погранично-высокий», «нормальный», «низкий»}, и т. д.). Клинические характеристики могут также включать в себя клинические метки, указывающие на историю болезни пациента, такие как диагноз заболевания или нарушения, предшествующее применение клинического лечения (например, лекарственное средство, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия и т. д.), поведенческие факторы или другой статус здоровья (например, гипертензия или высокое кровяное давление, гипергликемия или высокий уровень глюкозы в крови,

гиперхолестеринемия или высокий уровень холестерина в крови, аллергическая реакция в анамнезе или другие побочные реакции и т. д.).

Метки могут включать в себя клинические исходы, такие как, например, наличие, отсутствие, диагноз или прогноз заболевания или нарушения у данного субъекта (например, пациента). Клинические исходы могут включать в себя временную характеристику, связанную с наличием, отсутствием, диагнозом или прогнозом заболевания или нарушения у данного пациента. Например, временные характеристики могут указывать на то, что у данного пациента возникло заболевание или нарушение в течение определенного периода времени после предшествующего клинического исхода (например, выписка из больницы, назначение лечения, такого как медикаментозное лечение, прохождение клинической процедуры, такой как хирургическая операция и т. д.). Такой период времени может составлять, например, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 6 часов, около 8 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 14 часов, около 16 часов, около 18 часов, около 20 часов, около 22 часов, около 24 часов, около 2 суток, около 3 суток, около 4 суток, около 5 суток, около 6 суток, около 7 суток, около 10 суток, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 1 года или больше чем около 1 года.

Входные признаки могут быть структурированы путем объединения данных в бины или, в качестве альтернативы, с использованием унитарного кодирования. Входные данные могут также включать в себя значения признаков или векторы, полученные из ранее упомянутых входных данных, такие как перекрестные корреляции, вычисленные между отдельными данными динамической биологической реакции или другими измерениями за фиксированный период времени, и дискретная производная или конечная разность между последовательными измерениями. Такой период времени может составлять, например, около 1 часа, около 2 часов, около 3 часов, около 4 часов, около 6 часов, около 8 часов, около 10 часов, около 12 часов, около 14 часов, около 16 часов, около 18 часов, около 20 часов, около 22 часов, около 24 часов, около 2 суток, около 3 суток, около 4 суток, около 5 суток, около 6 суток, около 7 суток, около 10 суток, около 2 недель, около 3 недель, около 4 недель, около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 10 месяцев, около 1 года или больше чем около 1 года.

Обучающие записи могут быть построены на основе последовательностей наблюдений. Такие последовательности могут иметь фиксированную длину для простоты обработки данных. Например, последовательности могут быть дополнены нулем или выбраны как независимые подмножества записей одного пациента.

Указанная модель может обрабатывать входные признаки для генерации выходных значений, включающих в себя одну или большее число классификаций, один или большее число прогнозов, или их комбинацию. Например, такие классификации или прогнозы могут включать в себя бинарную классификацию здорового/нормального состояния

здоровья (например, отсутствие заболевания или нарушения) или неблагоприятного состояния здоровья (например, наличие заболевания или нарушения), классификацию между группой категориальных меток (например, «отсутствие заболевания или нарушения», «очевидное заболевание или нарушение» и «вероятное заболевание или нарушение»), вероятность (например, относительную возможность или вероятность) развития конкретного заболевания или нарушения, оценку, указывающую на наличие заболевания или нарушения, оценку, указывающую на уровень системного воспаления, с которым сталкивается данный пациент, «фактор риска» для вероятности смертности данного пациента, прогноз времени, в течение которого у данного пациента, как ожидается, разовьется указанное заболевание или нарушение, и доверительный интервал для любых числовых прогнозов. Различные методики машинного обучения могут быть каскадированы так, что выходные данные методики машинного обучения также можно использовать в качестве входных признаков для последующих уровней или подразделов модели.

Чтобы обучить модель (например, путем определения взвешиваний и корреляций указанной модели) генерировать классификации или прогнозы в режиме реального времени, указанную модель можно обучать с использованием наборов данных. Такие наборы данных могут быть достаточно большими для генерирования статистически значимых классификаций или прогнозов. Например, наборы данных могут включать в себя: базы данных деидентифицированных данных, включительно с данными динамической биологической реакции и другими измерениями, и данные динамической биологической реакции и другие измерения из больницы или другого клинического учреждения.

Наборы данных могут быть разделены на подмножества (например, дискретные или перекрывающиеся), такие как обучающий набор данных, набор данных развития и набор данных тестирования. Например, набор данных может быть разделен на обучающий набор данных, включающий в себя 80% указанного набора данных, набор данных развития, включающий в себя 10% указанного набора данных, и набор данных тестирования, содержащий 10% указанного набора данных. Указанный обучающий набор данных может включать в себя около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% указанного набора данных. Указанный набор данных развития может включать в себя около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% указанного набора данных. Указанный набор данных тестирования может включать в себя около 10%, около 20%, около 30%, около 40%, около 50%, около 60%, около 70%, около 80% или около 90% указанного набора данных. Обучающие наборы (например, обучающие наборы данных) могут быть выбраны путем случайной выборки набора данных, соответствующего одной или большему числу когорт пациентов, для обеспечения независимости выборки. В качестве альтернативы, обучающие наборы (например, обучающие наборы данных) могут

быть выбраны путем пропорциональной выборки набора данных, соответствующего одной или большому числу когорт пациентов, для обеспечения независимости выборки.

Чтобы повысить точность прогнозов модели и уменьшить чрезмерно близкую подгонку модели, наборы данных могут быть дополнены, чтобы увеличить число образцов выборок в обучающем наборе. Например, увеличение объема данных может включать в себя изменение порядка наблюдений в обучающей записи. Для размещения наборов данных, содержащих недостающие наблюдения, могут использоваться способы для вычисления недостающих данных, такие как прямое заполнение, обратное заполнение, линейная интерполяция и многозадачные гауссовские процессы. Наборы данных могут быть отфильтрованы для удаления мешающих факторов. Например, внутри базы данных может быть исключено подмножество пациентов.

Указанная модель может включать в себя одну или большее число нейронных сетей, таких как нейронная сеть, сверточная нейронная сеть (СНН, англ. «CNN»), глубокая нейронная сеть (ГНС), рекуррентная нейронная сеть (РНС) или глубокая РНС. Указанная рекуррентная нейронная сеть может включать в себя блоки, которые могут представлять собой блоки с долговременной и кратковременной памятью (ДКП) или управляемые рекуррентные блоки (УРБ). Например, модель может содержать архитектуру алгоритма, включающую в себя нейронную сеть с набором входных признаков, таких как показатели жизнедеятельности и другие измерения, история болезни пациента и (или) демографические данные пациента. Методики нейронной сети, такие как отсев или регуляризация, могут использоваться во время обучения указанной модели, чтобы предотвратить чрезмерно близкую подгонку. Нейронная сеть может включать в себя множество подсетей, каждая из которых сконфигурирована для генерации классификации или прогнозирования другого типа выходной информации (например, которая может комбинироваться для формирования общего выходного сигнала нейронной сети). Модель машинного обучения может в качестве альтернативы использовать статистические или связанные с ними алгоритмы, включающие в себя случайное множество деревьев, деревья классификации и регрессии, машины опорных векторов, дискриминантный анализ, регрессионные методики, а также их ансамблевые вариации и версии с градиентным усилением.

Когда модель генерирует классификацию или прогноз заболевания или нарушения, уведомление (например, оповещение или тревога) может быть сгенерировано и передано поставщику медицинских услуг, такому как врач, медсестра или другой представитель лечащей бригады пациента в больнице. Уведомления могут передаваться с помощью автоматического телефонного звонка, службы коротких сообщений (SMS) или службы мультимедийных сообщений (MMS), электронной почты или оповещения на панели мониторинга. Указанное уведомление может включать в себя выходную информацию, такую как прогноз заболевания или нарушения, вероятность прогнозируемых заболевания или нарушения, время до ожидаемого начала заболевания или нарушения, доверительный

интервал вероятности или времени, или рекомендуемый курс лечения заболевания или нарушения.

Для валидации производительности модели могут быть сгенерированы различные метрики производительности. Например, площадь под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC) можно использовать для определения диагностических возможностей указанной модели. Например, указанная модель может использовать пороговые значения классификации, которые являются регулируемыми, так что специфичность и чувствительность поддаются настройке, а кривую соотношений правильного и ложного обнаружения (ROC) можно использовать для идентификации различных рабочих точек, соответствующих различным значениям специфичности и чувствительности.

В некоторых случаях, например, когда наборы данных недостаточно велики, может быть выполнена перекрестная валидация для оценки надежности модели в различных наборах данных обучения и тестирования.

Для расчета показателей производительности, таких как чувствительность, специфичность, точность, положительная прогностическая значимость (ППЗ), отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ), AUPRC, AUROC или подобные, могут использоваться следующие определения. «Ложноположительный результат» может относиться к исходу, при котором положительный результат был получен неправильно или преждевременно (например, до фактического возникновения или без какого-либо проявления заболевания или нарушения). «Истинно положительный результат» может относиться к исходу, при котором положительный исход или результат был сгенерирован правильно, когда у пациента есть заболевание или нарушение (например, у пациента проявляются симптомы заболевания или нарушения, или в истории болезни пациента указано заболевание или нарушение). «Ложноотрицательный результат» может относиться к исходу, при котором был получен отрицательный результат, но у пациента есть заболевание или нарушение (например, у пациента проявляются симптомы заболевания или нарушения, или в истории болезни пациента указано заболевание или нарушение). «Истинно отрицательный результат» может относиться к исходу, при котором был получен отрицательный исход или результат (например, до фактического возникновения или без какого-либо проявления заболевания или нарушения).

Указанная может обучаться до тех пор, пока не будут выполнены определенные, заранее заданные условия точности или производительности, такие как наличие минимальных желаемых значений, соответствующих показателям точности диагностики. Например, показатель диагностической точности может соответствовать прогнозированию вероятности возникновения заболевания или нарушения у данного субъекта. В качестве другого примера, показатель диагностической точности может соответствовать прогнозированию вероятности ухудшения состояния или рецидива заболевания или нарушения, от которого субъект ранее проходил лечение. Примеры показателей диагностической точности могут включать в себя чувствительность,

специфичность, положительную прогностическую значимость (ППЗ), отрицательную прогностическую значимость (ОПЗ), точность, площадь под кривой точности-полноты (AUPRC) и площадь под кривой (AUC) соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) (AUROC), что соответствуют диагностической точности обнаружения или прогнозирования заболевания или нарушения.

Например, такое предустановленное условие может заключаться в том, что чувствительность прогнозирования указанных заболевания или нарушения представляет собой величину, составляющую, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В качестве другого примера, такое предустановленное условие может заключаться в том, что специфичность прогнозирования указанных заболевания или нарушения представляет собой величину, составляющую, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В качестве другого примера, такое предустановленное условие может заключаться в том, что положительная прогностическая значимость (ППЗ) прогнозирования указанных заболевания или нарушения представляет собой величину, составляющую, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В качестве другого примера, такое предустановленное условие может заключаться в том, что отрицательная прогностическая значимость (ОПЗ) прогнозирования указанных заболевания или нарушения представляет собой величину, составляющую, например, по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В качестве другого примера, такое предустановленное условие может заключаться в том, что площадь под кривой (AUC) соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) (AUROC) для прогнозирования указанных заболевания или нарушения

представляет собой величину, составляющую по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

В качестве другого примера, такое предустановленное условие может заключаться в том, что площадь под кривой точности-полноты (AUPRC) для прогнозирования указанных заболевания или нарушения представляет собой величину, составляющую по меньшей мере около 0,10, по меньшей мере около 0,15, по меньшей мере около 0,20, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,30, по меньшей мере около 0,35, по меньшей мере около 0,40, по меньшей мере около 0,45, по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью (ППЗ), составляющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере

мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью (ОПЗ), составляющей по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 55%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 65%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 85%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 98% или по меньшей мере около 99%.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой (AUC) соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель может быть обучена или сконфигурирована для прогнозирования указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой точности-полноты (AUPRC), составляющей по меньшей мере около 0,10, по меньшей мере около 0,15, по меньшей мере около 0,20, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,30, по меньшей мере около 0,35, по меньшей мере около 0,40, по меньшей мере около 0,45, по меньшей мере около 0,50, по меньшей мере около 0,55, по меньшей мере около 0,60, по меньшей мере около 0,65, по меньшей мере около 0,70, по меньшей мере около 0,75, по меньшей мере около 0,80, по меньшей мере около 0,85, по меньшей мере около 0,90, по меньшей мере около 0,95, по меньшей мере около 0,96, по меньшей мере около 0,97, по меньшей мере около 0,98 или по меньшей мере около 0,99.

Указанные обучающие наборы данных могут быть собраны от обучающих субъектов (например, людей). Каждое обучение включает в себя определенный диагностический статус, указывающий на то, что у субъектов либо было диагностировано биологическое патологическое состояние, либо не было диагностировано биологическое патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанные обучающие субъекты представляют собой детей в возрасте 12 лет или меньше (например, 5 лет, 4 года, 3 года, 2 года, 1 год, 9 месяцев, 6 месяцев, 3 месяца или 1 месяц, или меньше). В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного ребенка находится в диапазоне между около 12 годами и около 5 годами. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта

составляет меньше чем около 12, 11, 10, 9, 8, 7, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения возраст указанного субъекта составляет по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 лет. Следующая процедура обучения может быть выполнена для каждого обучающего субъекта из множества обучающих субъектов.

Может быть отобрано множество положений референсной линии на биологическом образце от указанного обучаемого субъекта, тем самым получая множество образцов динамической биологической реакции. Каждый образец динамической биологической реакции в указанном соответствующем множестве образцов динамической биологической реакции соответствует другому положению в указанном соответствующем множестве положений, и каждое положение в указанном соответствующем множестве положений представляет собой другой период роста соответствующего биологического образца. Затем анализируют каждый образец, соответствующий динамической биологической реакции (например, с использованием масс-спектрометра с лазерной абляцией и индуктивно-связанной плазмой (МС-ЛА-ИСП), датчика визуализации флуоресценции или спектрометра рамановской спектроскопии), для получения множества кривых. Каждая кривая в соответствующем множестве кривых соответствует измерению содержания соответствующего вещества, которое с течением времени коллективно определяется из соответствующего множества образцов динамической биологической реакции.

Далее, из соответствующего множества кривых может быть получен соответствующий второй набор данных, который включает в себя соответствующий набор признаков, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется вариацией содержания одного или большего числа веществ в указанном соответствующем множестве кривых на основании оценки путем применения количественного анализа повторений или связанных с ним способов либо к форме рамановской волны, либо к показателям, полученным из формы рамановской волны с помощью АНК/АГК или связанных с ними способов уменьшения размерности.

Затем может быть сгенерирована необученная или частично обученная модель с (i) указанным соответствующим набором признаков каждого соответствующего второго набора данных каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов и (ii) указанным соответствующим диагностическим статусом каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов, выбранным из указанного первого диагностического статуса и указанного второго диагностического статуса, тем самым получая обученную модель. Указанная обученная модель обеспечивает указание на то, имеет ли обследуемый субъект указанное первое биологическое патологическое состояние на основе значений признаков в наборе признаков, полученных из биологического образца от указанного обследуемого субъекта. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой алгоритм нейронной сети, алгоритм машины опорных векторов,

алгоритм дерева принятия решений, алгоритм кластеризации без учителя, алгоритм кластеризации с учителем, регрессионный алгоритм или любую их комбинацию, или любой их вариант, в особенности включительно с реализациями данных описанных алгоритмов с градиентным усилением, например, деревьями принятия решений с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной обученной модели машинного обучения используется ансамблевый алгоритм с градиентным усилением. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная обученная модель представляет собой полиномиальный или биномиальный классификатор. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанную обученную модель можно применять для выполнения бинарного прогнозирования того, был ли образец получен от субъекта с указанным первым биологическим патологическим состоянием, или нет; или может быть полиномиальной, отличающей субъектов без диагноза от субъектов с указанным первым биологическим патологическим состоянием или с указанным вторым биологическим патологическим состоянием, при этом указанное второе биологическое патологическое состояние отличается от указанного первого биологического патологического состояния.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная модель представляет собой нейронную сеть или сверточную нейронную сеть. См. работы Vincent et al., 2010, “Stacked denoising autoencoders: Learning useful representations in a deep network with a local denoising criterion,” *J Mach Learn Res* 11, pp. 3371-3408; Larochelle et al., 2009, “Exploring strategies for training deep neural networks,” *J Mach Learn Res* 10, pp. 1-40; и Hassoun, 1995, *Fundamentals of Artificial Neural Networks*, Massachusetts Institute of Technology, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки.

Анализ независимых компонент (АНК), подобный описанному в данном документе анализу для неконтролируемого уменьшения размерности форм рамановских волн, описан в работах Lee, T.-W. (1998): *Independent component analysis: Theory and applications*, Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers, ISBN 0-7923-8261-7, и Hyvärinen, A.; Karhunen, J.; Oja, E. (2001): *Independent Component Analysis*, New York: Wiley, ISBN 978-0-471-40540-5, которые настоящим включены в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

Анализ главных компонент (АГК), подобный описанному в данном документе анализу для неконтролируемого уменьшения размерности форм рамановских волн, описан в работе Jolliffe, I. T. (2002). *Principal Component Analysis*. Springer Series in Statistics. New York: Springer-Verlag. doi:10.1007/b98835. ISBN 978-0-387-95442-4, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

МОВ описаны в работах Cristianini and Shawe-Taylor, 2000, “An Introduction to Support Vector Machines,” Cambridge University Press, Cambridge; Boser et al., 1992, “A training algorithm for optimal margin classifiers,” in *Proceedings of the 5<sup>th</sup> Annual ACM Workshop on Computational Learning Theory*, ACM Press, Pittsburgh, Pa., pp. 142-152; Vapnik, 1998, *Statistical Learning Theory*, Wiley, New York; Mount, 2001, *Bioinformatics:*

sequence and genome analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; Duda, Pattern Classification, Second Edition, 2001, John Wiley & Sons, Inc., pp. 259, 262-265; и Hastie, 2001, The Elements of Statistical Learning, Springer, New York; и Furey et al., 2000, Bioinformatics 16, 906-914, каждая из которых настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. При использовании для классификации, МОВ разделяют заданный набор бинарных помеченных данных гиперплоскостью, которая максимально удалена от указанных помеченных данных. В случаях, когда линейное разделение невозможно, МОВ могут работать в комбинации с техникой «ядер», которая автоматически реализует нелинейное отображение в пространство признаков. Гиперплоскость, найденная МОВ в пространстве признаков, соответствует нелинейной границе решения во входном пространстве.

Деревья принятия решений в целом описаны в работе Duda, 2001, Pattern Classification, John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 395-396, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Способы на основе дерева разделяют пространство функций на набор прямоугольников, а затем помещают модель (как константу) в каждый из них. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанное дерево принятия решений представляет собой регрессию случайного множества деревьев. Одним из конкретных алгоритмов, которые можно применять, является дерево классификации и регрессии (CART). Другие конкретные алгоритмы деревьев принятия решений включают в себя, но не ограничиваются ими, ID3, C4.5, MART и алгоритмы случайного множества деревьев. CART, ID3 и C4.5 описаны в работе Duda, 2001, Pattern Classification, John Wiley & Sons, Inc., New York. pp. 396-408 and pp. 411-412, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. CART, MART и C4.5 описаны в работе Hastie et al., 2001, The Elements of Statistical Learning, Springer-Verlag, New York, Chapter 9, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Алгоритмы случайного множества деревьев описаны в работе Breiman, 1999, "Random Forests - Random Features," Technical Report 567, Statistics Department, U.C. Berkeley, September 1999, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

Кластеризация (например, модели алгоритма кластеризации без учителя и модели алгоритма кластеризации с учителем) описана на страницах 211-256 в работе Duda and Hart, Pattern Classification and Scene Analysis, 1973, John Wiley & Sons, Inc., New York, (здесь и далее указана как «Duda, 1973»), которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Как описано в разделе 6.7 в работе Duda, 1973, проблема кластеризации описывается как поиск естественных группировок в наборе данных. Чтобы определить естественные группировки, решаются две проблемы. Во-первых, определяется способ измерения сходства (или несходства) между двумя образцами. Данная метрика (мера сходства) используется, чтобы гарантировать, что образцы в одном кластере больше похожи друг на друга, чем на образцы в других кластерах. Во-вторых, определяется механизм разделения данных на кластеры с

использованием указанной меры сходства. Меры сходства обсуждаются в разделе 6.7 в работе Duda, 1973, где утверждается, что один из способов начать исследование по кластеризации - это определить функцию расстояния и вычислить матрицу расстояний между всеми парами образцов в наборе обучающих данных. Если расстояние является хорошей мерой сходства, то расстояние между референсными объектами в одном и том же кластере будет значительно меньше, чем расстояние между референсными объектами в разных кластерах. Однако, как указано на странице 215 в работе Duda, 1973, кластеризация не требует использования метрики расстояния. Например, неметрическую функцию сходства  $s(x, x')$  можно использовать для сравнения двух векторов  $x$  и  $x'$ . Как правило,  $s(x, x')$  является симметричной функцией, значение которой велико, когда  $x$  и  $x'$  «схожи» каким-либо образом. Пример неметрической функции сходства  $(x, x')$  приведен на странице 218 в работе Duda, 1973. После выбора способа измерения «сходства» или «несходства» между точками в наборе данных, для кластеризации требуется функция критерия, которая измеряет качество кластеризации любого раздела данных. Разделы набора данных, которые экстремизируют указанную функцию критерия, используются для кластеризации данных. См. страницу 217 в работе Duda, 1973. Функции критерия обсуждаются в разделе 6.8 в работе Duda, 1973. Более недавно была опубликована работа Duda et al., *Pattern Classification*, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. New York. На страницах 537-563 подробно описана кластеризация. Более подробную информацию о методиках кластеризации можно найти в работах Kaufman and Rousseeuw, 1990, *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*, Wiley, New York, N.Y.; Everitt, 1993, *Cluster analysis* (3d ed.), Wiley, New York, N.Y.; и Backer, 1995, *Computer-Assisted Reasoning in Cluster Analysis*, Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, каждая из которых настоящим включена в данный документ посредством ссылки. Конкретные иллюстративные методики кластеризации, которые могут применяться в данном изобретении, включают в себя, но не ограничиваются ими, иерархическую кластеризацию (агломеративную кластеризацию с использованием алгоритма ближайшего соседа, алгоритма самого дальнего соседа, алгоритма средней связи, алгоритма центроида или алгоритма суммы квадратов), кластеризацию по  $k$ -средним, алгоритм кластеризации по нечетким  $k$ -средним и кластеризацию Джарвиса - Патрика. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанная кластеризация включает в себя кластеризацию без учителя, при которой не налагается заранее заданное представление о том, какие кластеры должны формироваться при кластеризации набора обучающих данных.

Регрессионные модели, такие как мультикатегориальные логистические модели, описаны в работе Agresti, *An Introduction to Categorical Data Analysis*, 1996, John Wiley & Sons, Inc., New York, Chapter 8, которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения в указанной модели используется регрессионная модель, описанная в работе Hastie et al., 2001, *The Elements of Statistical Learning*, Springer-Verlag, New York, которая

настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения модели с градиентным усилением используются, например, для алгоритмов классификации, описанных в данном документе; такие модели с градиентным усилением описаны в работе Boehmke, Bradley; Greenwell, Brandon (2019). "Gradient Boosting". Hands-On Machine Learning with R. Chapman & Hall. pp. 221-245. ISBN 978-1-138-49568-5., *которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте.* В некоторых вариантах осуществления данного изобретения методики ансамблевого моделирования используются, например, для алгоритмов классификации, описанных в данном документе; такие методики ансамблевого моделирования описаны в реализации моделей классификации в данном документе, описаны в работе Zhou Zhihua (2012). Ensemble Methods: Foundations and Algorithms. Chapman and Hall/CRC. ISBN 978-1-439-83003-1, *которая настоящим включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте.*

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ с машинным обучением реализуется устройством, выполняющим одну или большее число программ (например, одну или большее число программ, хранящихся в непостоянной памяти 111 или в постоянной памяти 112, указанных на фиг. 1), включительно с инструкциями для выполнения анализа данных. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения указанный анализ данных реализуется системой, включающей в себя по меньшей мере один процессор (например, процессорное ядро 102) и память (например, одну или большее число программ, хранящихся в указанной непостоянной памяти 111 или в указанной постоянной памяти 112), включительно с инструкциями для выполнения указанного анализа данных.

#### **Компьютерные системы**

В данном изобретения представлены компьютерные системы, которые запрограммированы для реализации способов согласно данному изобретению. На **фиг. 4** показана компьютерная система 401, которая запрограммирована или иным образом сконфигурирована, например, для получения рамановской сигнатуры образцов зубов, анализа рамановских спектров в пространстве поперек образцов зубов, генерирования временного рамановского профиля, обработки данных с использованием обученных моделей и прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения. Указанная компьютерная система 401 может регулировать различные аспекты анализа сенсорных данных согласно данному изобретению, такие как, например, окрашивание образца зуба, получение флуоресцентного изображения окрашенных образцов зуба, пространственный анализ интенсивности флуоресценции поперек окрашенных образцов зуба, генерирование временного рамановского профиля, измерение динамики указанного временного профиля, обработка данных с использованием обученных моделей и прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения. Указанная компьютерная система 401 может представлять собой электронное устройство пользователя или компьютерную систему, которая

удаленно расположена по отношению к указанному электронному устройству. Указанное электронное устройство может представлять собой мобильное электронное устройство.

Указанная компьютерная система 401 включает в себя центральный процессорный блок (ЦПБ, также называемый в данном документе «процессор» и «компьютерный процессор») 405, который может представлять собой одноядерный или многоядерный процессор, или множество процессоров для параллельной обработки. Указанная компьютерная система 401 также включает в себя память или ячейку памяти 410 (например, память с произвольным доступом, память только для чтения, флэш-память), электронный запоминающий блок 415 (например, жесткий диск), интерфейс связи 420 (например, сетевой адаптер) для связи с одной или большим числом других систем и периферийные устройства 425, такие как кэш, другая память, хранилища данных и (или) адаптеры электронного дисплея. Указанные память 410, запоминающий блок 415, интерфейс 420 и периферийные устройства 425 поддерживают связь с указанным ЦПБ 405 через коммуникационную шину (сплошные линии), такую как материнская плата. Указанный запоминающий блок 415 может представлять собой блок хранения данных (или хранилище данных) для хранения данных. Указанная компьютерная система 401 может быть функционально связана с компьютерной сетью («сеть») 430 с помощью коммуникационного интерфейса 420. Указанная сеть 430 может представлять собой Интернет, интрасеть и (или) экстрасеть, или интрасеть и (или) экстрасеть, которая находится в состоянии связи с Интернетом. Указанная сеть 430 в некоторых случаях представляет собой телекоммуникационную сеть и (или) сеть передачи данных. Указанная сеть 430 может включать в себя один или большее число компьютерных серверов, которые могут обеспечивать возможность распределенных вычислений, например, облачные вычисления. В некоторых случаях указанная сеть 430 с помощью указанной компьютерной системы 401 может реализовывать одноранговую сеть, которая может позволять устройствам, подключенным к указанной компьютерной системе 401, вести себя как клиент или сервер.

Указанный ЦПБ 405 может выполнять последовательность машиночитаемых инструкций, которые могут быть воплощены в программе или программном обеспечении. Указанные инструкции могут храниться в ячейке памяти, такой как указанная память 410. Указанные инструкции могут быть направлены в указанный ЦПБ 405, который впоследствии может запрограммировать или иным образом сконфигурировать указанный ЦПБ 405 для реализации способов согласно данному изобретению. Примеры операций, выполняемых указанным ЦПБ 405, могут включать в себя захват, декодирование, выполнение и обратную запись.

Указанный ЦПБ 405 может быть частью микросхемы, такой как интегральная микросхема. В указанную микросхему могут быть включены один или большее число других компонентов указанной системы 401. В некоторых случаях указанная микросхема представляет собой специализированную интегральную микросхему (ASIC).

Указанный запоминающий блок 415 может хранить файлы, такие как драйверы, библиотеки и сохраненные программы. Указанный запоминающий блок 415 может хранить пользовательские данные, например, пользовательские предпочтения и пользовательские программы. В некоторых случаях указанная компьютерная система 401 может включать в себя один или большее число дополнительных блоков хранения данных, которые являются внешними по отношению к указанной компьютерной системе 401, например, расположены на удаленном сервере, который поддерживает связь с указанной компьютерной системой 401 через интрасеть или Интернет.

Указанная компьютерная система 401 может осуществлять связь с одной или большим числом удаленных компьютерных систем через указанную сеть 430. Например, указанная компьютерная система 401 может осуществлять связь с удаленной компьютерной системой пользователя (например, поставщика медицинских услуг). Примерами удаленных компьютерных систем являются персональные компьютеры (например, портативный ПК), тонкие или планшетные ПК (например, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab), телефоны, смартфоны (например, Apple® iPhone, устройства с поддержкой Android, BlackBerry®) или карманные персональные компьютеры. Пользователь может получить доступ к указанной компьютерной системе 401 через указанную сеть 430.

Способы, описанные в данном документе, могут быть реализованы посредством машиновыполняемого (например, выполняемого компьютерным процессором) кода, хранящегося в электронном хранилище указанной компьютерной системы 401, таком как, например, указанная память 410 или указанный электронный запоминающий блок 415. Машиновыполняемый или машиночитаемый код может быть предоставлен в виде программного обеспечения. Во время использования код может быть выполнен указанным процессором 405. В некоторых случаях код может быть извлечен из указанного запоминающего блока 415 и сохранен в указанной памяти 410 для готового доступа для указанного процессора 405. В некоторых ситуациях указанный электронный запоминающий блок 415 может быть отключен, и машиновыполняемые инструкции сохраняются в памяти 410.

Код может быть предварительно скомпилирован и сконфигурирован для использования с машиной, имеющей процессор, адаптированный для выполнения данного кода, или может компилироваться во время выполнения. Код может быть предоставлен на языке программирования, который может быть выбран так, чтобы обеспечить выполнение данного кода в предварительно скомпилированном виде или в процессе компиляции.

Аспекты систем и способов, представленных в данном документе, таких как указанная компьютерная система 401, могут осуществляться в программировании. Различные аспекты представленной технологии могут рассматриваться как «продукты» или «изделия производственного назначения», обычно в форме машиновыполняемого (или выполняемого процессором) кода и (или) связанных с ним данных, которые переносятся на машиночитаемый носитель или осуществляются в нем.

Машиновыполняемый код может храниться в электронном запоминающем блоке, таком как память (например, память только для чтения, оперативная память, флэш-память) или жесткий диск. Носители типа «запоминающий блок» могут включать в себя любые или все из следующих: физическую память компьютеров, процессоров и т. п. или связанные с ними модули, такие как различные полупроводниковые устройства памяти, ленточные накопители, дисковые накопители и т. п., которые могут обеспечивать энергонезависимое хранение в любое время для программирования программного обеспечения. Все программное обеспечение или его части иногда могут передаваться через Интернет или различные другие телекоммуникационные сети. Такие коммуникации, например, могут обеспечивать загрузку программного обеспечения с одного компьютера или процессора на другой, например, с сервера управления или главного компьютера на компьютерную платформу сервера приложений. Следовательно, другой тип носителей, которые могут нести в себе элементы программного обеспечения, включает в себя оптические, электрические и электромагнитные волны, например, используемые через физические интерфейсы между локальными устройствами, через проводные и оптические стационарные сети и через различные линии воздушной связи. Физические элементы, которые передают такие волны, такие как проводные или беспроводные линии связи, оптические линии связи и т. п., также могут рассматриваться как носители, несущие программное обеспечение. При употреблении в контексте данного документа термины, такие как «компьютерный носитель» или «машиночитаемый носитель», относятся к любому носителю, который участвует в предоставлении инструкций процессору для выполнения, если такие термины не ограничены энергонезависимыми материальными «запоминающими» носителями.

Следовательно, машиночитаемый носитель, такой как выполняемый компьютером код, может принимать множество форм, включающие в себя следующие, но не ограничиваясь ими, материальный носитель информации, носитель волны передачи данных или физическую среду передачи данных. Энергонезависимые носители информации включают в себя, например, оптические или магнитные диски, такие как любое из запоминающих устройств в любом компьютере (-ах) или тому подобном, такие, которые могут использоваться для реализации баз данных и т. д., как показано в графических материалах. Энергозависимые носители информации включают в себя динамическую память, такую как основная память такой компьютерной платформы. Материальные среды передачи данных включают в себя коаксиальные кабели; медный провод и волоконную оптику, включительно с проводами, которые составляют шину внутри компьютерной системы. Средства передачи несущей волны могут принимать форму электрических или электромагнитных сигналов, акустических или световых волн, таких как те, которые генерируются при передаче данных в радиочастотном (РЧ) и инфракрасном (ИК) диапазонах. Следовательно, распространенные формы машиночитаемых носителей информации включают в себя, например: дискету, гибкий диск, жесткий диск, магнитную ленту, любой другой магнитный носитель, CD-ROM, DVD

или DVD-ROM, любой другой оптический носитель, перфокарты, бумажную ленту, любой другой физический носитель информации с паттернами отверстий, RAM, ROM, PROM и EPROM, FLASH-EPROM, любую другую микросхему или картридж памяти, несущую волну передачи данных или инструкций, кабели или линии связи, передающие такую несущую волну, или любой другой носитель, с которого компьютер может считывать программный код и (или) данные. Многие из данных форм машиночитаемых носителей информации могут быть задействованы для передачи одной или большего числа последовательностей одной или большего числа команд процессору для выполнения.

Указанная компьютерная система 401 может включать в себя электронный дисплей 435 или осуществлять с ним связь, при этом указанный электронный дисплей включает в себя пользовательский интерфейс (ПИ, англ. «UI») 440 для предоставления, например, данных рамановской визуализации, спектральных рамановских данных, временных рамановских профилей и моделей. Примеры ПИ включают в себя, но не ограничиваются ими, графический пользовательский интерфейс (ГПИ, англ. «GUI») и веб-пользовательский интерфейс.

Способы и системы согласно данному изобретению могут быть реализованы посредством одного или большего числа алгоритмов. Алгоритм может быть реализован посредством программного обеспечения при выполнении указанным центральным процессорным блоком 405. Указанный алгоритм способен, например, получать изображения рамановских спектров образцов зубов, анализировать рамановские спектры в пространстве поперек образцов зубов, генерировать временной рамановский профиль, обрабатывать данные с использованием обученных моделей и прогнозировать диагностический статус субъекта в отношении заболевания или нарушения.

## **ПРИМЕРЫ**

### **Пример 1: динамические профили рамановской спектроскопии в образцах зубов для определения риска развития расстройства аутистического спектра (РАС)**

С помощью способов и систем согласно данному изобретению получали динамические профили рамановской спектроскопии для образцов зубов, которые впоследствии анализировали для определения риска заболевания у субъекта. В целом, было обнаружено, что временная динамика биологической реакции (например, физиологических реакций) запечатлевается в образцах (например, образцах зубов) и может быть проанализирована для определения риска заболевания у субъекта. Генерировали динамические профили рамановской спектроскопии для периода, который включал в себя внутриутробное (пренатальное) развитие и раннее детство у двух групп детей - первой группы с расстройством аутистического спектра (РАС) и второй группы без расстройства аутистического спектра. Анализировали динамические профили рамановской спектроскопии, чтобы выявить в них новые признаки, которые точно отличали случаи аутизма от контролей. Например, обнаружили спектроскопические сигнатуры раннего возраста, свидетельствующие о риске развития РАС в дальнейшем в

течение жизни. Для сравнения, клинический диагноз аутизма, как правило, ставится в возрасте от 3 до 4 лет.

От каждого субъекта-ребенка получали образец молочного зуба. Из указанных образцов зубов изготавливали срезы и измеряли сигналы рамановской спектроскопии, чтобы разработать временные профили рамановской спектроскопии, указывающие на физиологическую реакцию в пренатальный и послеродовой периоды. Указанные временные профили анализировали с использованием алгоритмов машинного обучения согласно данному изобретению для обучения высокоточных классификаторов для определения риска заболевания (например, аутизма).

На **фиг. 5** показан пример точности классификатора для диагностирования расстройства аутистического спектра (РАС) с использованием признаков, полученных в результате применения КАП к полученным с помощью АНК измерениям форм рамановских волн, что продемонстрировано кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) для оценки точности описанного способа оценки субъекта на предмет наличия расстройства аутистического спектра. Кривую ROC можно использовать для оценки функциональности бинарного классификатора. Кривую ROC отображают на графике как чувствительность (также называемая истинно положительным показателем) против специфичности (также называемой истинно отрицательным показателем). Идеальный классификатор может иметь 100% чувствительность и 100% специфичность, и площадь под кривой (AUC), составляющую 1,0. Как показано на **фиг. 5**, классификатор, сконфигурированный для определения наличия РАС у субъекта на основе КАП динамического рамановского профиля, имел площадь под кривой (AUC) соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC), составляющую 0,861, с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), составляющим от 0,769 до 0,954. Соотношение правильного и ложного обнаружения (ROC) показывает, как изменяются значения чувствительности и специфичности классификатора по мере того, как вероятностным прогнозам присваиваются различные пороговые значения.

Следовательно, анализ рамановских спектроскопических сигнатур с использованием способов и систем согласно данному изобретению успешно определил риск заболевания аутизмом с AUC, составляющей больше чем 0,86, используя только спектроскопические сигнатуры, измеренные на неинвазивно полученных биологических образцах (например, образцах зубов) от субъектов-детей. Данные результаты демонстрируют, что динамика физиологии человека в раннем возрасте связана с заболеванием в дальнейшем, что можно точно выявить и профилировать с помощью способов и систем согласно данному изобретению.

**Пример 2: динамические профили рамановской спектроскопии в образцах зубов для определения риска развития бокового амиотрофического склероза**

С помощью способов и систем согласно данному изобретению получали динамические профили рамановской спектроскопии для образцов зубов, которые впоследствии анализировали для определения риска заболевания у субъекта. В целом,

было обнаружено, что временная динамика биологической реакции (например, физиологических реакций) запечатлевается в образцах (например, образцах зубов) и может быть проанализирована для определения риска заболевания у субъекта. Генерировали динамические профили рамановской спектроскопии для периода времени, который включал в себя раннее детство и подростковый период, у двух групп взрослых - первой группы с боковым амиотрофическим склерозом (БАС) и второй группы без БАС. Анализировали динамические профили рамановской спектроскопии, чтобы выявить в них новые признаки, которые точно отличали случаи БАС от контролей. Например, обнаружили спектроскопические сигнатуры раннего возраста, свидетельствующие о риске развития БАС в дальнейшем в течение жизни.

От каждого взрослого субъекта получали образец коренного зуба. Из указанных образцов зубов изготавливали срезы и измеряли сигналы рамановской спектроскопии, чтобы разработать временные профили рамановской спектроскопии, указывающие на физиологическую реакцию в течение периода раннего детства и подросткового периода. Указанные временные профили анализировали с использованием алгоритмов машинного обучения согласно данному изобретению для обучения высокоточных классификаторов для определения риска заболевания (например, БАС).

На **фиг. 6** показан пример точности классификатора для диагностирования БАС с использованием признаков, полученных в результате применения КАП к полученным с помощью АНК измерениям форм рамановских волн, что продемонстрировано кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC) для оценки точности описанного способа оценки субъекта на предмет наличия расстройства аутистического спектра. Кривую ROC можно использовать для оценки функциональности бинарного классификатора. Кривую ROC отображают на графике как чувствительность (также называемая истинно положительным показателем) против специфичности (также называемой истинно отрицательным показателем). Идеальный классификатор может иметь 100% чувствительность и 100% специфичность, и площадь под кривой (AUC), составляющую 1,0. Как показано на **фиг. 6**, классификатор, сконфигурированный для определения наличия РАС у субъекта на основе КАП динамического рамановского профиля, имел площадь под кривой (AUC) соотношений правильного и ложного обнаружения (кривой ROC), составляющую 0,880, с 95%-м доверительным интервалом (ДИ), составляющим от 0,658 до 1,000. Соотношение правильного и ложного обнаружения (ROC) показывает, как изменяются значения чувствительности и специфичности классификатора по мере того, как вероятностным прогнозам присваиваются различные пороговые значения.

Следовательно, анализ рамановских спектроскопических сигнатур с использованием способов и систем согласно данному изобретению успешно определил риск заболевания БАС с AUC, составляющей больше чем 0,88, используя только спектроскопические сигнатуры, измеренные на биологических образцах (например, образцах зубов) от взрослых субъектов. Данные результаты демонстрируют, что динамика

физиологии человека в раннем возрасте связана с заболеванием в дальнейшем, что можно точно выявить и профилировать с помощью способов и систем согласно данному изобретению.

Хотя способы, описанные в других частях данного документа, показывают этапы или наборы операций в соответствии с вариантами осуществления данного изобретения, рядовой специалист в данной области техники распознает множество вариаций, основанных на идеях, описанных в данном документе. Указанные этапы могут выполняться в другом порядке. Этапы могут добавляться или пропускаться. Некоторые из указанных этапов могут включать в себя подэтапы. Многие из указанных этапов можно повторять так часто, как это будет полезно.

Один или большее число этапов каждого из указанных способов или наборов операций могут выполняться с использованием схемы или микросхемы, как описано в данном документе, например, одной или большего числа процессорных или логических схем или микросхем, таких как программируемая логическая матрица или программируемая на месте вентиляционная матрица. Указанные схема или микросхема могут быть запрограммированы для обеспечения одного или большего числа этапов каждого из указанных способов или наборов операций, и указанная программа может содержать программные инструкции, хранящиеся в считываемой компьютером памяти, или запрограммированные этапы логической схемы или микросхемы, такой как программируемая логическая матрица или программируемая на месте вентиляционная матрица.

Несмотря на то что в данном документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления данного изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что данные варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Не предполагается, чтобы данное изобретение ограничивалось конкретными примерами, приведенными в данной спецификации. Хотя данное изобретение было описано со ссылкой на вышеупомянутую спецификацию, приведенные в данном документе описания и иллюстрации вариантов осуществления данного изобретения не предназначены для толкования в ограничивающем смысле. Множество вариаций, изменений и замен будут очевидны специалистам в данной области техники без отхода от объема и сущности данного изобретения. Кроме того, следует понимать, что все аспекты данного изобретения не ограничены конкретными изображениями, конфигурациями или относительными пропорциями, изложенными в данном документе, которые зависят от множества условий и переменных. Следует понимать, что при реализации данного изобретения на практике можно применять различные альтернативы вариантов осуществления данного изобретения, описанных в данном документе. Следовательно, предполагается, что данное изобретение также охватывает собой любые такие альтернативы, модификации, вариации или эквиваленты. Предполагается, что нижеследующая формула изобретения определяет объем данного

изобретения, и что способы и структуры в рамках объема данной формулы изобретения и их эквиваленты охвачены ею.

### **ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ДАННОГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Вариант осуществления 1. Способ для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, включающий в себя: (a) воздействие на биологический образец, полученный от субъекта, источником света; (b) получение множества рамановских спектров от указанного биологического образца; (c) обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров; и (d) прогнозирование диагностического статуса указанного субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения на основании, по меньшей мере частично, указанной пространственной карты указанного множества рамановских спектров.

Вариант осуществления 2. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 3. Способ согласно варианту осуществления 1 или 2, дополнительно включающий в себя выявление или мониторинг изменений во временном профиле стресса указанной пространственной карты, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

Вариант осуществления 4. Способ согласно варианту осуществления 3, отличающийся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

Вариант осуществления 5. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, отличающийся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

Вариант осуществления 6. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-5, отличающийся тем, что указанное получение включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

Вариант осуществления 7. Способ согласно варианту осуществления 6, отличающийся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 8. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, отличающийся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 9. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-8, отличающийся тем, что указанное получение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

Вариант осуществления 10. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, отличающийся тем, что указанное получение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

Вариант осуществления 11. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 12. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-10, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС.

Вариант осуществления 13. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, отличающийся тем, что прогнозирование диагностического статуса указанного субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку указанной пространственной карты с использованием обученной модели.

Вариант осуществления 14. Способ согласно варианту осуществления 13, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

Вариант осуществления 15. Способ согласно варианту осуществления 13, отличающийся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

Вариант осуществления 16. Способ согласно варианту осуществления 13, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 17. Способ согласно варианту осуществления 16, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 18. Способ согласно любому из вариантов осуществления 1-17, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический

статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 19. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 20. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 1, отличающийся тем, что указанная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,80.

Вариант осуществления 23. Устройство, включающее в себя один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров, при этом указанные одна или большее число программ содержат инструкции для: (a) отбора проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализа каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получения соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработки указанных признаков с использованием обученной модели машинного обучения для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой.

Вариант осуществления 24. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 25. Устройство согласно варианту осуществления 23 или 24, отличающееся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

Вариант осуществления 26. Устройство согласно варианту осуществления 25, отличающееся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

Вариант осуществления 27. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-26, отличающееся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

Вариант осуществления 28. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-27, отличающееся тем, что указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

Вариант осуществления 29. Устройство согласно варианту осуществления 28, отличающееся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 30. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве положений.

Вариант осуществления 31. Устройство согласно варианту осуществления 30, отличающееся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 32. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-31, отличающееся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

Вариант осуществления 33. Устройство согласно варианту осуществления 32, отличающееся тем, что указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

Вариант осуществления 34. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-33, отличающееся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 35. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-33, отличающееся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС).

Вариант осуществления 36. Устройство согласно любому из вариантов осуществления 23-35, отличающееся тем, что прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели.

Вариант осуществления 37. Устройство согласно варианту осуществления 36, отличающееся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

Вариант осуществления 38. Устройство согласно варианту осуществления 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

Вариант осуществления 39. Устройство согласно варианту осуществления 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{\max}$ , детерминизма,  $L_{\max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 40. Устройство согласно варианту осуществления 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{\max}$ , детерминизма,  $L_{\max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 41. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 42. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус

в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 43. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 44. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 45. Устройство согласно варианту осуществления 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,80.

Вариант осуществления 46. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, в который встроены одна или большее число компьютерных программ для классификации, при этом указанные одна или большее число компьютерных программ содержат инструкции, которые при исполнении компьютерной системой обуславливают выполнение указанной компьютерной системой способа, включающего в себя: (a) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (b) анализ каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных; (c) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (d) обработку указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой.

Вариант осуществления 47. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 48. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46 или 47, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

Вариант осуществления 49. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 48, отличающийся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

Вариант осуществления 50. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-49, отличающийся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

Вариант осуществления 51. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-50, отличающийся тем, что указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

Вариант осуществления 52. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 51, отличающийся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 53. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-52, отличающийся тем, что указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве положений.

Вариант осуществления 54. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 53, отличающийся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 55. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-54, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

Вариант осуществления 56. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 55, отличающийся тем, что указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

Вариант осуществления 57. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-56, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

Вариант осуществления 58. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-56, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС).

Вариант осуществления 59. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно любому из вариантов осуществления 46-58, отличающийся тем, что прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели.

Вариант осуществления 60. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 59, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

Вариант осуществления 61. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

Вариант осуществления 62. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 63. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ),

средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{\max}$ , детерминизма,  $L_{\max}$  и любой их комбинации.

Вариант осуществления 64. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 65. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 66. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 67. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 68. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных согласно варианту осуществления 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

Вариант осуществления 69. Способ обучения модели, включающий в себя: на компьютерной системе, имеющей один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров: (а) для каждого соответствующего обучающего субъекта во множестве обучающих субъектов, при этом первая подгруппа обучающих субъектов в указанном множестве обучающих субъектов имеет первый диагностический статус, соответствующий наличию первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и вторая подгруппа обучающих субъектов из указанного множества обучающих субъектов имеет второй диагностический статус, соответствующий отсутствию указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой: (i) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от указанного субъекта, ассоциированных с рамановской

сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца от указанного субъекта, ассоциированный с рамановской сигнатурой; (ii) анализ каждого рамановского спектра поперек референсной линии биологического образца, тем самым получая первый набор данных; и (iii) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и (b) обучение необученной или частично обученной модели с использованием (i) соответствующего набора признаков каждого соответствующего второго набора данных от каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов и (ii) соответствующего диагностического статуса каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов, выбранного из указанного первого диагностического статуса и указанного второго диагностического статуса, тем самым получая обученную модель, которая обеспечивает указание того, имеет ли обследуемый субъект указанное первое биологическое патологическое состояние, ассоциированное с рамановской сигнатурой, на основе значений признаков в наборе признаков, полученном из биологического образца, ассоциированного с рамановской сигнатурой у указанного обследуемого субъекта.

Вариант осуществления 70. Способ согласно варианту осуществления 69, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

Вариант осуществления 71. Способ согласно варианту осуществления 69, отличающийся тем, что указанная обученная модель представляет собой полиномиальный классификатор.

Вариант осуществления 72. Способ согласно варианту осуществления 69, отличающийся тем, что указанная обученная модель представляет собой биномиальный классификатор.

Вариант осуществления 73. Способ согласно варианту осуществления 69, отличающийся тем, что указанное первое биологическое патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), бокового амиотрофического склероза (БАС), шизофрении, синдрома раздраженного кишечника (СРК), болезни почек у детей, отторжения трансплантата почки или детского онкологического заболевания.

Вариант осуществления 74. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-73, отличающийся тем, что оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различие между указанным первым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, и вторым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, отличным от указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой.

Вариант осуществления 75. Способ согласно варианту осуществления 74, отличающийся тем, что указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое патологическое состояние представляет собой синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Вариант осуществления 76. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-75, отличающийся тем, что указанный обследуемый субъект представляет собой человека.

Вариант осуществления 77. Способ согласно варианту осуществления 76, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет меньше чем 12 лет.

Вариант осуществления 78. Способ согласно варианту осуществления 76, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет меньше чем 1 год.

Вариант осуществления 79. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-78, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у указанного соответствующего обучающего субъекта, выбирают из группы, состоящей из стержня волоса, зуба и ногтя.

Вариант осуществления 80. Способ согласно варианту осуществления 79, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой стержень волоса, и при этом указанная референсная линия соответствует продольному направлению указанного стержня волоса.

Вариант осуществления 81. Способ согласно варианту осуществления 79, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой зуб, и при этом указанная референсная линия соответствует направлению поперек линий роста, включительно с неонатальной линией указанного зуба.

Вариант осуществления 82. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-81, отличающийся тем, что указанное соответствующее множество положений упорядочено так, что первое положение в указанном соответствующем множестве положений вдоль указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта соответствует положению, ближайшему к

верхнему концу указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта.

Вариант осуществления 83. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-82, отличающийся тем, что каждая кривая в указанном соответствующем множестве измерений рамановского спектра включает в себя множество точек данных, при этом каждая точка данных является экземпляром соответствующего положения в указанном множестве положений.

Вариант осуществления 84. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-83, отличающийся тем, что указанный соответствующий набор признаков выбран из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$ .

Вариант осуществления 85. Способ согласно любому из вариантов осуществления 69-83, отличающийся тем, что указанное соответствующее множество положений включает в себя по меньшей мере 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000, или больше чем 10000 положений.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, включающий в себя:

(а) воздействие на биологический образец, полученный от субъекта, источником света;

(b) получение множества рамановских спектров от указанного биологического образца;

(с) обработку указанного множества рамановских спектров для генерирования пространственной карты указанного множества рамановских спектров; и

(d) прогнозирование диагностического статуса указанного субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения на основании, по меньшей мере частично, указанной пространственной карты указанного множества рамановских спектров.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

3. Способ по п. 1 или п. 2, дополнительно включающий в себя выявление или мониторинг изменений во временном профиле стресса указанной пространственной карты, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

5. Способ по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что указанное получение включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

7. Способ по п. 6, отличающийся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что указанное получение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

10. Способ по любому из пп. 1-9, отличающийся тем, что указанное получение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

11. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром

дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

12. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя РАС.

13. Способ по любому из пп. 1-12, отличающийся тем, что прогнозирование диагностического статуса указанного субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку указанной пространственной карты с использованием обученной модели.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

15. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

16. Способ по п. 13, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

19. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

20. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

21. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или

нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

22. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,80.

23. Устройство, включающее в себя один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров, при этом указанные одна или большее число программ содержат инструкции для:

(a) отбора проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой;

(b) анализа каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных;

(c) получения соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и

(d) обработки указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой.

24. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

25. Устройство по п. 23 или п. 24, отличающееся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

26. Устройство по п. 25, отличающееся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

27. Устройство по любому из пп. 23-26, отличающееся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

28. Устройство по любому из пп. 23-27, отличающееся тем, что указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

29. Устройство по п. 28, отличающееся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

30. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве положений.

31. Устройство по п. 30, отличающееся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

32. Устройство по любому из пп. 23-31, отличающееся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

33. Устройство по п. 32, отличающееся тем, что указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

34. Устройство по любому из пп. 23-33, отличающееся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

35. Устройство по любому из пп. 23-33, отличающееся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС).

36. Устройство по любому из пп. 23-35, отличающееся тем, что прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели.

37. Устройство по п. 36, отличающееся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

38. Устройство по п. 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

39. Устройство по п. 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

40. Устройство по п. 36, отличающееся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

41. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

42. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

43. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

44. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

45. Устройство по п. 23, отличающееся тем, что указанная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с площадью под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения (AUROC), составляющей по меньшей мере около 0,80.

46. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных, в который встроены одна или большее число компьютерных программ для классификации, при этом указанные одна или большее число компьютерных программ содержат инструкции, которые при исполнении компьютерной системой обуславливают выполнение указанной компьютерной системой способа, включающего в себя:

(а) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает

различный период роста указанного биологического образца, ассоциированный с рамановской сигнатурой;

(b) анализ каждого из указанных множеств рамановских спектров поперек референсной линии указанного биологического образца, тем самым получая первый набор данных;

(c) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества измерений рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и

(d) обработку указанных признаков с использованием обученной модели для прогнозирования диагностического статуса субъекта в отношении заболевания или нарушения, ассоциированных с рамановской сигнатурой.

47. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанный биологический образец включает в себя образец зуба, образец волоса, образец ногтя или любую их комбинацию.

48. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46 или п. 47, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя выявление или мониторинг изменений в рамановских спектрах поперек указанного множества положений, которые указывают на временную реакцию указанного субъекта.

49. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 48, отличающийся тем, что указанная временная реакция включает в себя биологическую реакцию, физиологическую реакцию, анатомическую реакцию, реакцию на лечение, реакцию, связанную со стрессом, или комбинацию указанных реакций.

50. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-49, отличающийся тем, что указанное множество рамановских спектров содержит от около 200 до около 3700 волновых чисел.

51. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-50, отличающийся тем, что указанный отбор проб включает в себя использование микроскопа рамановской спектроскопии.

52. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 51, отличающийся тем, что указанный микроскоп рамановской спектроскопии включает в себя сухой объектив с 50-кратным увеличением, водно-иммерсионный объектив с 63-кратным увеличением или любую их комбинацию.

53. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-52, отличающийся тем, что указанный отбор проб включает в себя воздействие источником света на указанный биологический образец для генерирования рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров в указанном множестве положений.

54. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 53, отличающийся тем, что указанный источник света включает в себя лазер, при этом

указанный лазер включает в себя длину волны около 785 нм, длину волны около 532 нм или любую их комбинацию.

55. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-54, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя поступательное перемещение, при этом указанное поступательное перемещение включает в себя перемещение указанного биологического образца с размером шага от около 2 микрон до около 5 микрон из первого положения во второе положение из указанного множества положений с последующим получением рамановского спектра из указанного множества рамановских спектров.

56. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 55, отличающийся тем, что указанное поступательное перемещение выполняют с использованием времени интегрирования, составляющего от около 0,2 секунд до около 0,3 секунд.

57. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-56, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), боковой амиотрофический склероз (БАС), шизофрению, синдром раздраженного кишечника (СРК), болезнь почек у детей, отторжение трансплантата почки, детское онкологическое заболевание или любую их комбинацию.

58. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-56, отличающийся тем, что указанные заболевание или нарушение включают в себя расстройство аутистического спектра (РАС).

59. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по любому из пп. 46-58, отличающийся тем, что прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения включает в себя обработку изменений в указанных рамановских спектрах поперек указанного множества положений с использованием обученной модели.

60. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 59, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

61. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель включает в себя ансамблевую модель с градиентным усилением.

62. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки одного или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из

ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

63. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 59, отличающийся тем, что указанная обученная модель сконфигурирована для обработки двух или большего числа признаков, выбранных из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$  и любой их комбинации.

64. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с чувствительностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

65. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения со специфичностью, составляющей по меньшей мере около 80%.

66. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанные инструкции дополнительно включают в себя прогнозирование диагностического статуса субъекта в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

67. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с положительной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

68. Энергонезависимый машиночитаемый носитель данных по п. 46, отличающийся тем, что указанная обученная модель прогнозирует диагностический статус в отношении указанных заболевания или нарушения с отрицательной прогностической значимостью, составляющей по меньшей мере около 80%.

69. Способ обучения модели, включающий в себя:

на компьютерной системе, имеющей один или большее число процессоров и память, хранящую одну или большее число программ для выполнения указанными одним или большим числом процессоров:

(а) для каждого соответствующего обучающего субъекта во множестве обучающих субъектов, при этом первая подгруппа обучающих субъектов в указанном множестве обучающих субъектов имеет первый диагностический статус, соответствующий наличию первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, и вторая подгруппа обучающих субъектов из указанного множества обучающих субъектов имеет второй диагностический статус, соответствующий отсутствию указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой:

(i) отбор проб из каждого соответствующего положения во множестве положений вдоль референсной линии биологического образца от указанного субъекта, ассоциированных с рамановской сигнатурой указанного субъекта, тем самым получая множество рамановских спектров, при этом каждый рамановский спектр в указанном множестве рамановских спектров соответствует различному положению в указанном множестве положений и каждое положение в указанном множестве положений отображает различный период роста указанного биологического образца от указанного субъекта, ассоциированный с рамановской сигнатурой;

(ii) анализ каждого рамановского спектра поперек референсной линии биологического образца, тем самым получая первый набор данных; и

(iii) получение соответствующего второго набора данных из соответствующего множества рамановских спектров, при этом каждый соответствующий признак в указанном соответствующем наборе признаков определяется последовательной вариацией в рамановских спектрах; и

(b) обучение необученной или частично обученной модели с использованием (i) соответствующего набора признаков каждого соответствующего второго набора данных от каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов и (ii) соответствующего диагностического статуса каждого обучающего субъекта в указанном множестве обучающих субъектов, выбранного из указанного первого диагностического статуса и указанного второго диагностического статуса, тем самым получая обученную модель, которая обеспечивает указание того, имеет ли обследуемый субъект указанное первое биологическое патологическое состояние, ассоциированное с рамановской сигнатурой, на основе значений признаков в наборе признаков, полученном из биологического образца, ассоциированного с рамановской сигнатурой у указанного обследуемого субъекта.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанную обученную модель выбирают из группы, состоящей из: алгоритма нейронной сети, алгоритма машины опорных векторов, алгоритма дерева принятия решений, алгоритма кластеризации без учителя, алгоритма кластеризации с учителем, алгоритма регрессии, алгоритма градиентного усиления и любой их комбинации.

71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанная обученная модель представляет полиномиальный классификатор.

72. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанная обученная модель представляет собой биномиальный классификатор.

73. Способ по п. 69, отличающийся тем, что указанное первое биологическое патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), бокового амиотрофического склероза (БАС), шизофрении, синдрома раздраженного кишечника (СРК), болезни почек у детей, отторжения трансплантата почки или детского онкологического заболевания.

74. Способ по любому из пп. 69-73, отличающийся тем, что оценка указанного обследуемого субъекта на предмет наличия указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой, дополнительно включает в себя различие между указанным первым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, и вторым биологическим патологическим состоянием, ассоциированным с рамановской сигнатурой, отличным от указанного первого биологического патологического состояния, ассоциированного с рамановской сигнатурой.

75. Способ по п. 74, отличающийся тем, что указанное первое биологическое патологическое состояние представляет собой расстройство аутистического спектра, а указанное второе биологическое патологическое состояние представляет собой синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

76. Способ по любому из пп. 69-75, отличающийся тем, что указанный обследуемый субъект представляет собой человека.

77. Способ по п. 76, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет меньше чем 12 лет.

78. Способ по п. 76, отличающийся тем, что возраст указанного человека составляет меньше чем 1 год.

79. Способ по любому из пп. 69-78, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у указанного соответствующего обучающего субъекта, выбирают из группы, состоящей из стержня волоса, зуба и ногтя.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у указанного соответствующего обучающего субъекта, представляет собой стержень волоса, и при этом указанная референсная линия соответствует продольному направлению указанного стержня волоса.

81. Способ по п. 79, отличающийся тем, что указанный соответствующий биологический образец, ассоциированный с рамановской сигнатурой у соответствующего обучающего субъекта, представляет собой зуб, и при этом указанная референсная линия соответствует направлению поперек линий роста, включительно с неонатальной линией указанного зуба.

82. Способ по любому из пп. 69-81, отличающийся тем, что указанное соответствующее множество положений упорядочено так, что первое положение в указанном соответствующем множестве положений вдоль указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта соответствует положению, ближайшему к верхнему концу указанного соответствующего биологического образца от указанного соответствующего обучающего субъекта.

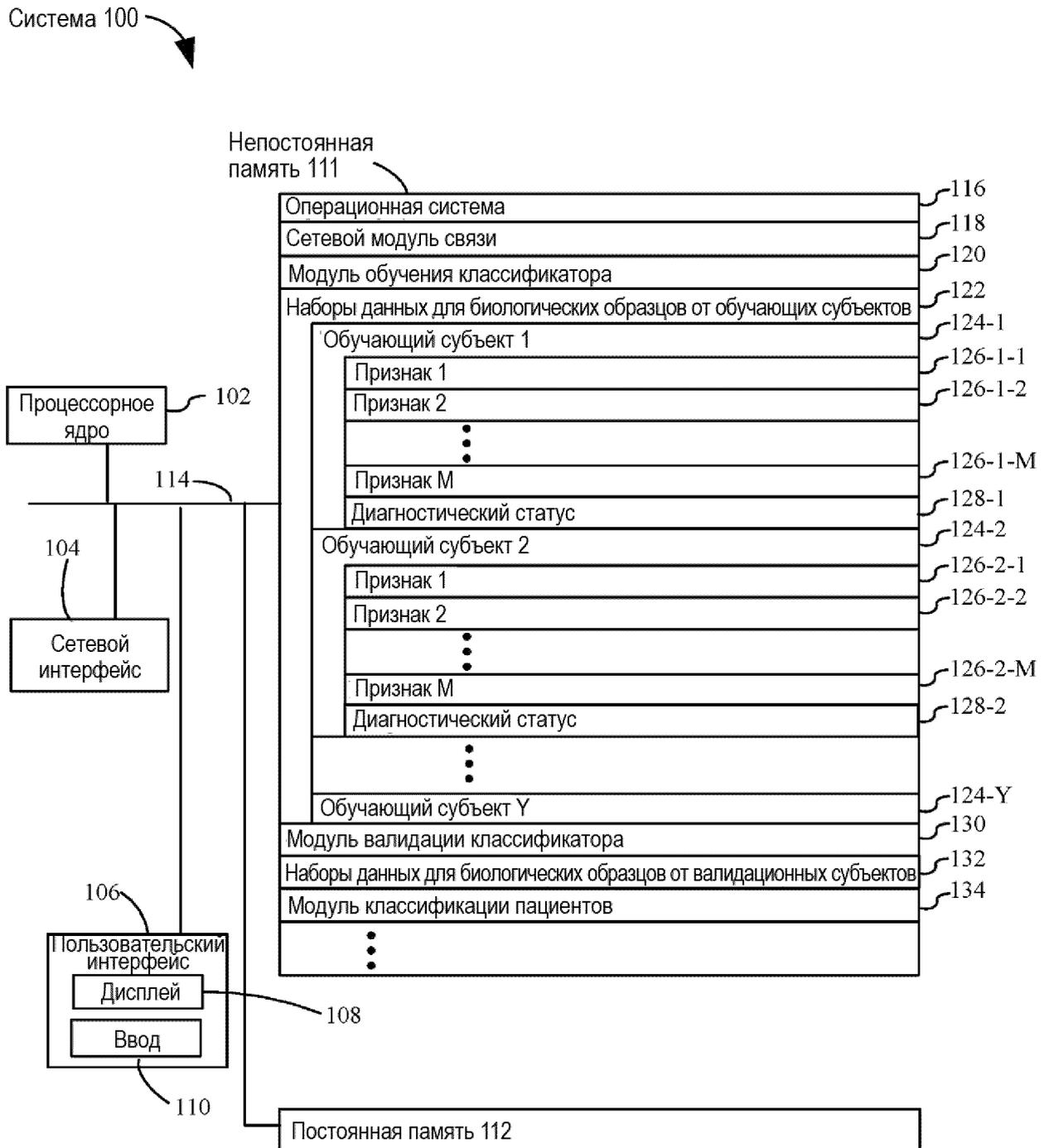
83. Способ по любому из пп. 69-82, отличающийся тем, что каждая кривая в указанном соответствующем множестве измерений рамановского спектра включает в себя

множество точек данных, при этом каждая точка данных является экземпляром соответствующего положения в указанном множестве положений.

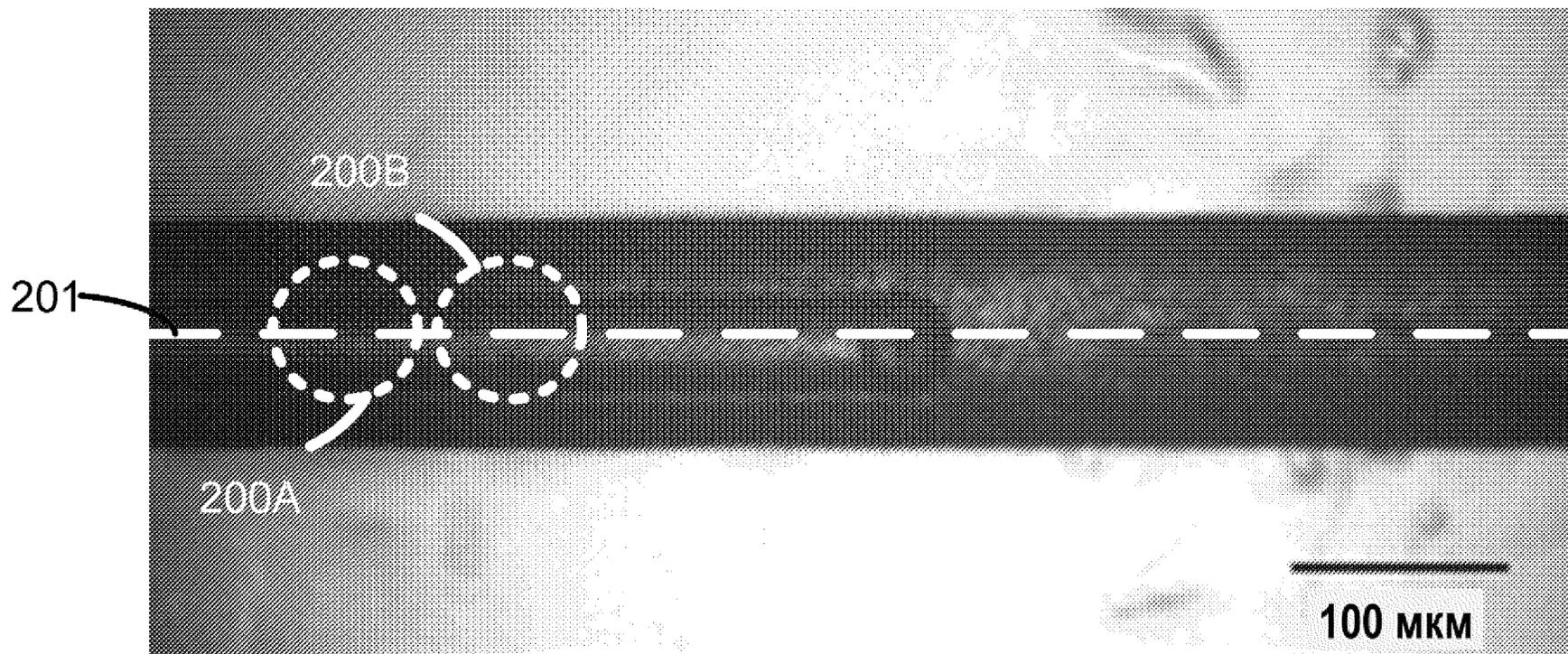
84. Способ по любому из пп. 69-83, отличающийся тем, что указанный соответствующий набор признаков выбран из группы, состоящей из ламинарности, энтропии, времени захвата (ВЗ), средней длины диагонали (СДД), времени повторения (ВП),  $V_{max}$ , детерминизма,  $L_{max}$ .

85. Способ по любому из пп. 69-83, отличающийся тем, что указанное соответствующее множество положений включает в себя по меньшей мере 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500 или 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10000, или больше чем 10000 положений.

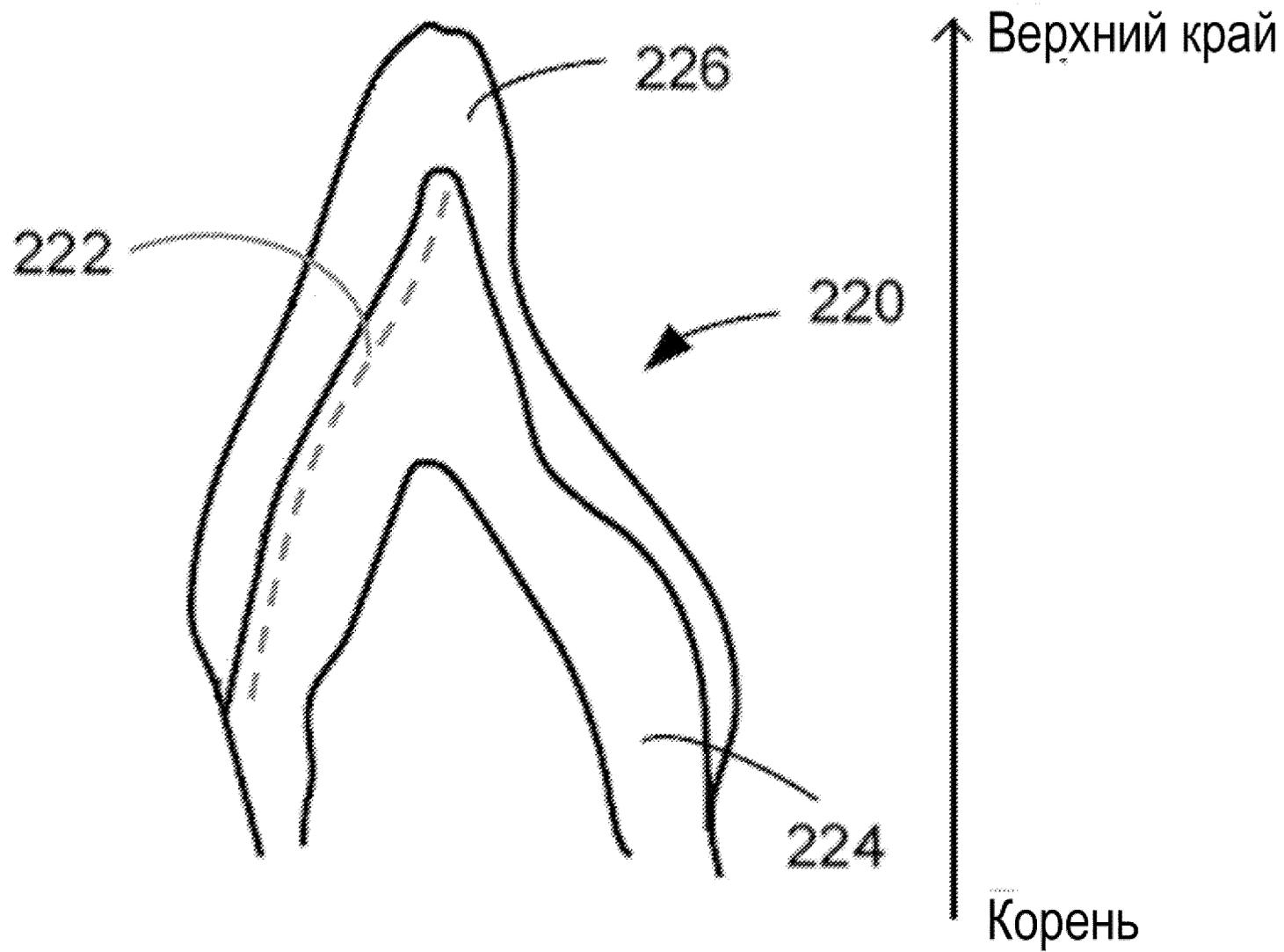
По доверенности



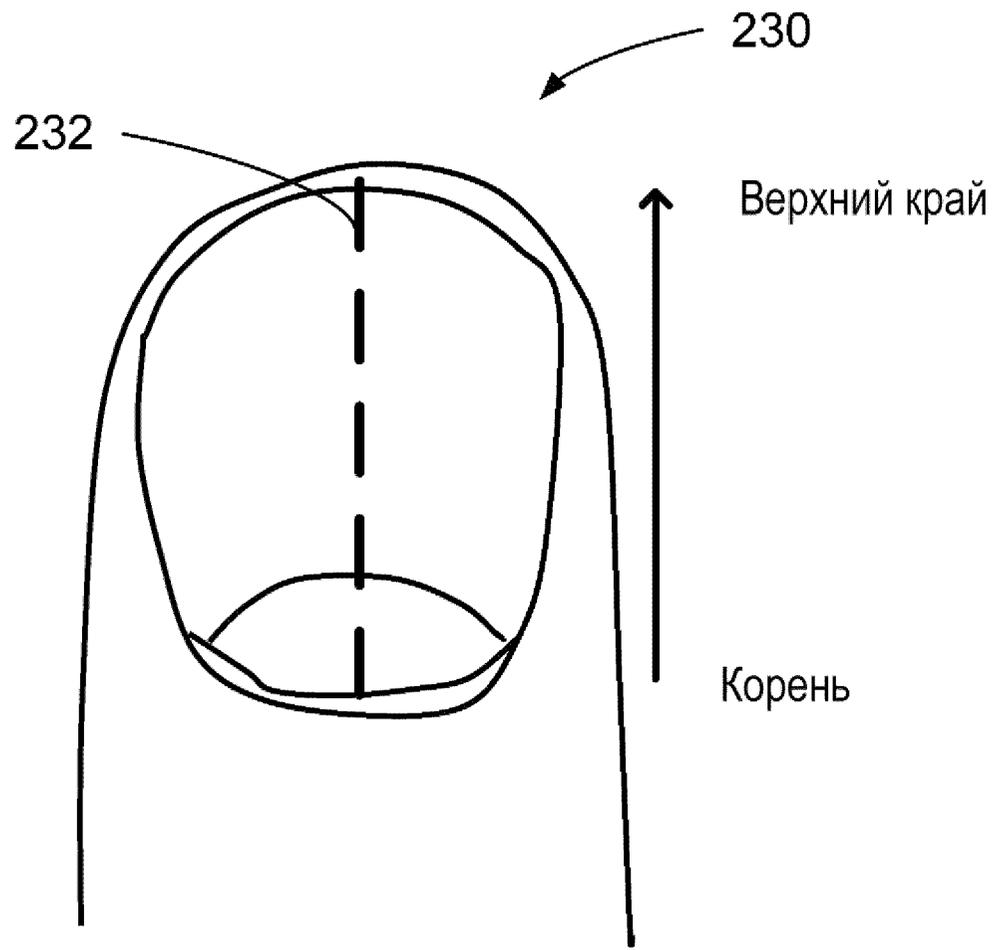
Фиг. 1



Фиг. 2А



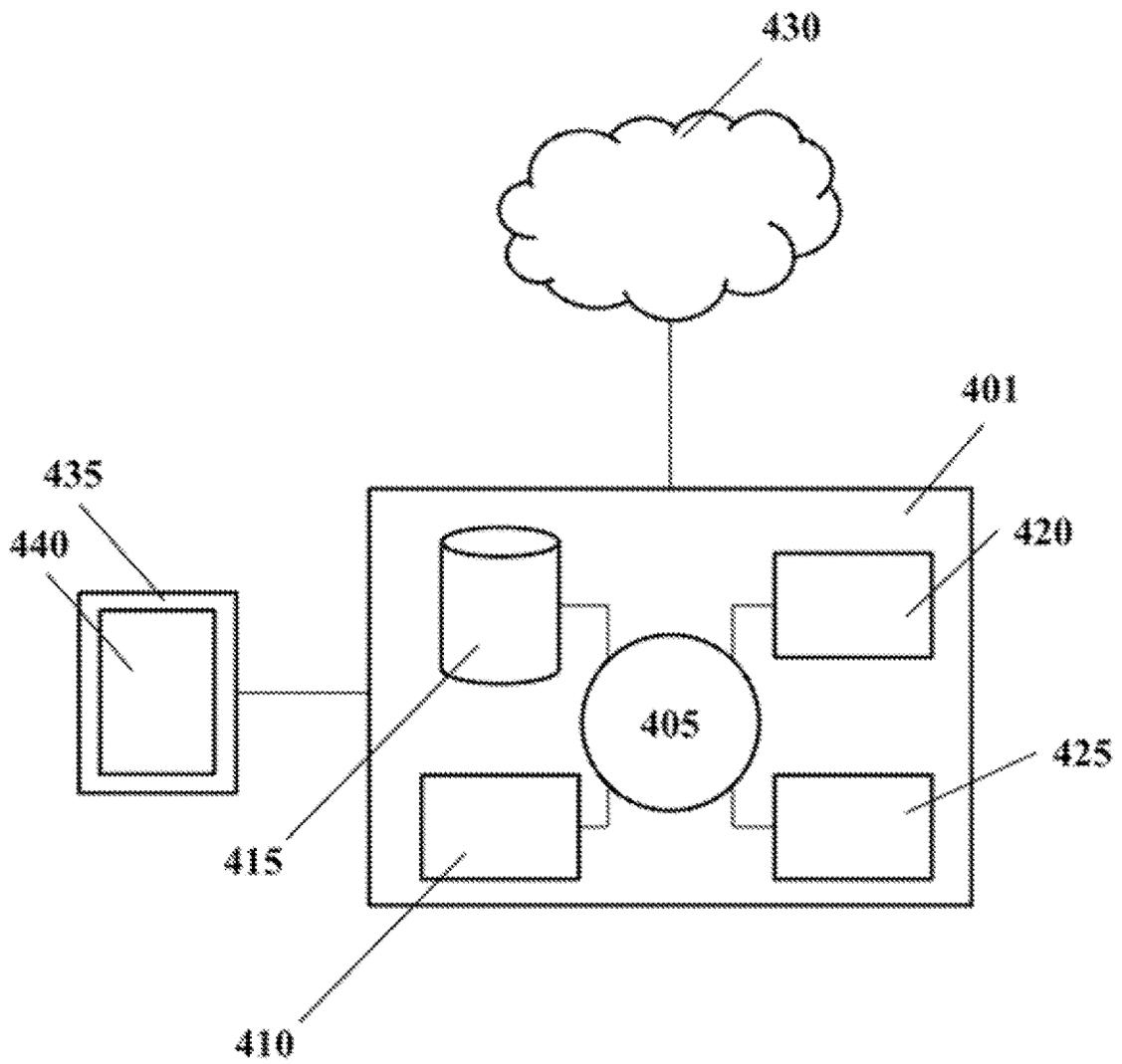
Фиг. 2В



Фиг. 2С

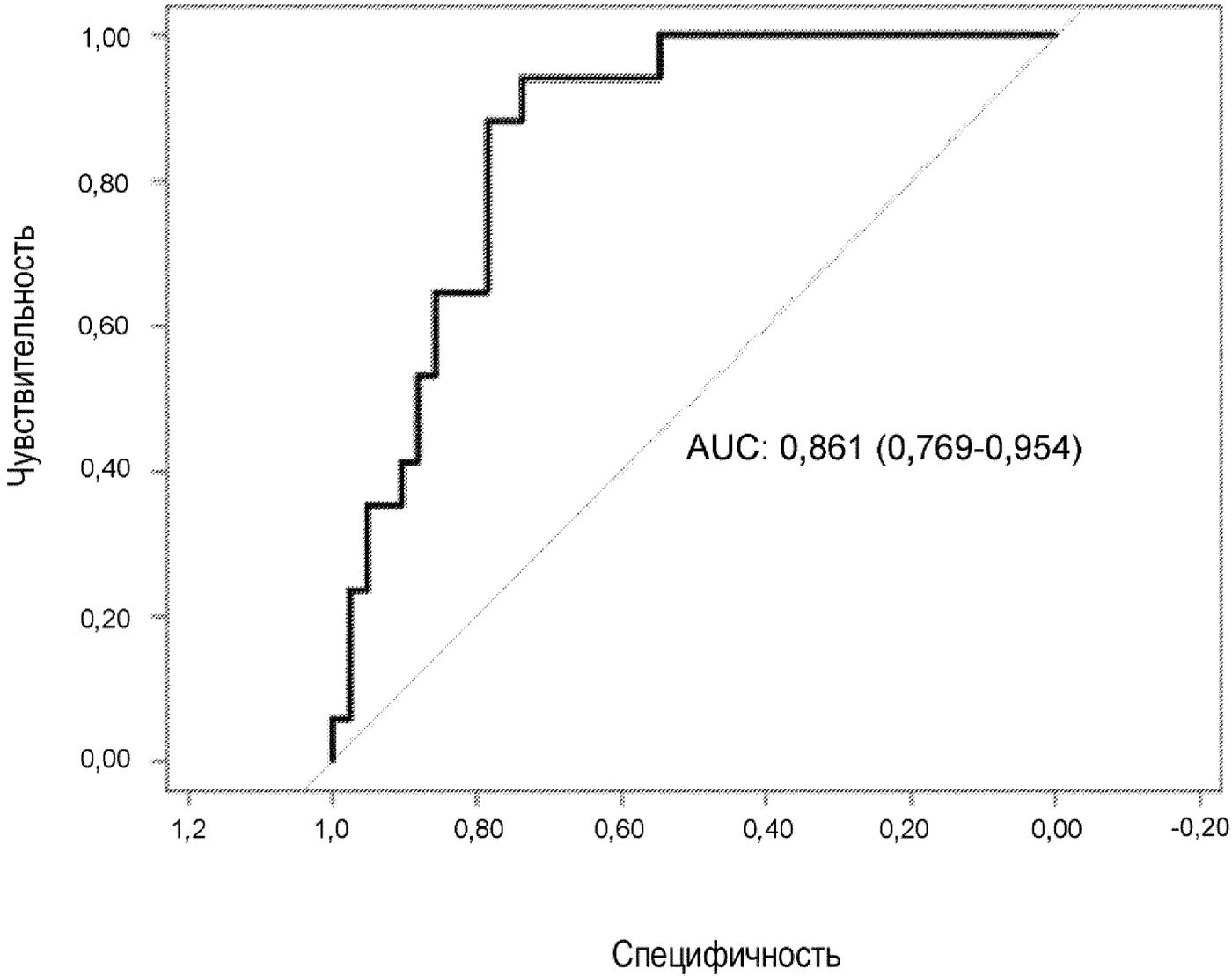


Фиг. 3



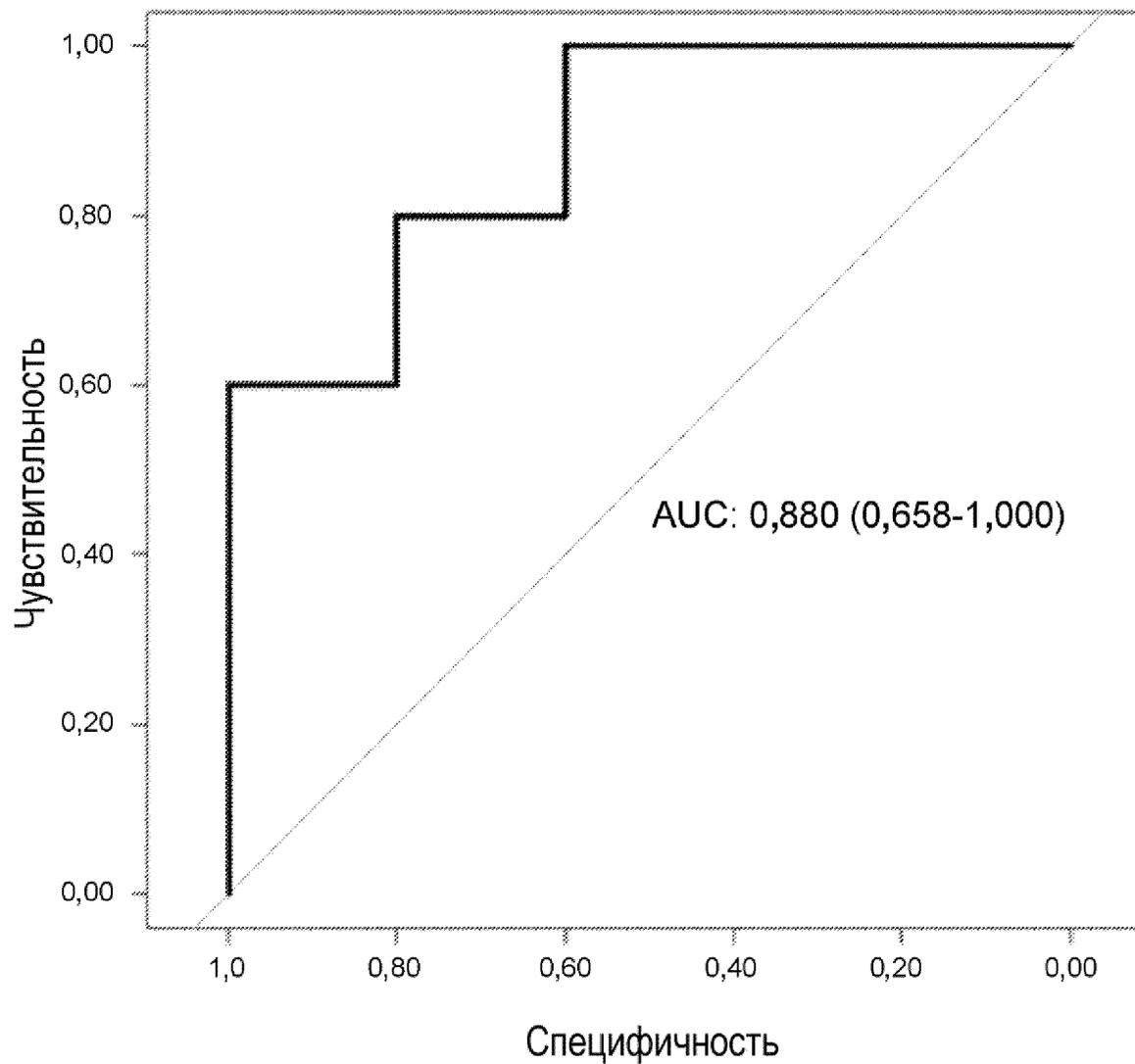
Фиг. 4

Классификация РАС на основании КАП рамановской динамики



Фиг. 5

# Классификация РАС на основании КАП рамановской динамики



Фиг. 6